

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LOS FENÓMENOS DE  
AUTOINMUNIDAD EN LA ENFERMEDAD  
HEPÁTICA TÓXICA

AIDA ORTEGA ALONSO

MÁLAGA, 2017

SECRETARÍA DE  
ESTUDIOS DE GRADO







UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

# **ESTUDIO DE LOS FENÓMENOS DE AUTOINMUNIDAD EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TÓXICA**

**Dirigida por:**

Dr. Raúl J. Andrade Bellido

**Codirigida por:**

Dra. Miren García-Cortés

**Memoria presentada por**

D<sup>a</sup> Aida Ortega Alonso

**para aspirar al grado de**

**DOCTOR en Medicina**

Málaga, 18 de Mayo de 2017





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Aida Ortega Alonso

 <http://orcid.org/0000-0002-8999-4093>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

**D. RAÚL JESÚS ANDRADE BELLIDO, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.**

### **CERTIFICA:**

Que la memoria que lleva por título “Estudio de los fenómenos de autoinmunidad en la enfermedad hepática tóxica”, presentada por Doña Aida Ortega Alonso con DNI 26809736-Q, para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.



**Fdo. Raúl J. Andrade Bellido**  
**Málaga, Mayo de 2017**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

**D<sup>a</sup>. MIREN GARCÍA-CORTÉS, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA DE APARATO DIGESTIVO Y PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA.**

### **CERTIFICA:**

Que la memoria que lleva por título “Estudio de los fenómenos de autoinmunidad en la enfermedad hepática tóxica”, presentada por Doña Aida Ortega Alonso con DNI 26809736-Q, para optar al grado de Doctor en Medicina, ha sido realizada bajo mi dirección. Una vez finalizada, autorizo su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

**Fdo. Miren García-Cortés**  
**Málaga, Mayo de 2017**







UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **AGRADECIMIENTOS**

A los Dr. Raúl Andrade y Miren García-Cortés, directores de la tesis, por su apoyo y dedicación, fundamentales para llevar a buen puerto este trabajo.

Al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Málaga (en especial a la Dra. Maribel Lucena, Inma Medina y Ramón Hidalgo) por la ayuda en la recogida de casos, actualizaciones y asesoramiento estadístico.

Al Dr. Agustín Castiella por su experta revisión de los casos y la ayuda prestada.

A todos los Centros que remiten casos al Registro, sin los cuales no se podría haber realizado este trabajo; en especial al H Mendaro, H Mondragón, H La Fe de Valencia, H Clinic de Barcelona (Dr Parés) y H Valme de Sevilla.

Al Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Victoria y personal investigador del mismo; lugar donde me he formado como especialista y me he iniciado en la investigación.

A mi familia y a Carlos, por su apoyo incondicional.





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Índice

<b>I. Introducción .....</b>	<b>21</b>
<b>1. Generalidades .....</b>	<b>21</b>
<b>2. Epidemiología .....</b>	<b>22</b>
<b>3. Etiopatogenia .....</b>	<b>23</b>
<b>4. Factores de riesgo .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Definiciones y fenotipos de DILI .....</b>	<b>34</b>
<b>6. Presentación clínica .....</b>	<b>37</b>
<b>7. Diagnóstico .....</b>	<b>40</b>
<b>8. Tratamiento .....</b>	<b>48</b>
<b>9. DILI y autoinmunidad</b>	
<b>9.1. Hepatitis autoinmune .....</b>	<b>50</b>
<b>9.2. Hepatitis autoinmune inducida por fármacos .....</b>	<b>53</b>
<b>9.3. Colangitis biliar primaria y colangitis autoinmune ....</b>	<b>61</b>
<b>II. Justificación .....</b>	<b>65</b>
<b>III. Hipótesis y Objetivos .....</b>	<b>67</b>
<b>IV. Material y Métodos .....</b>	<b>69</b>
<b>V. Resultados .....</b>	<b>79</b>
<b>VI. Discusión .....</b>	<b>153</b>
<b>VII. Conclusiones .....</b>	<b>167</b>
<b>VIII. Bibliografía .....</b>	<b>169</b>
<b>IX. Anexos .....</b>	<b>175</b>





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# *Abreviaturas*

AA+: Autoinmunidad positiva  
AA-: Autoinmunidad negativa  
AAC+: Autoanticuerpos positivos  
ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina  
ADN: Ácido desoxirribonucleico  
AI: Autoinmunidad  
AMA: Anticuerpo antimitocondrial  
ANA: Anticuerpo antinuclear  
ANCA: Anticuerpo antineutrófilo citoplasmático  
Anti-Hbc: Anticuerpo Hepatitis B core  
Anti-LKM1: Anticuerpo hígado-riñón microsomal tipo 1  
ASMA: Anticuerpo antimúsculo liso  
AST: Aspartatoaminotransferasa  
ATC: Sistema clasificación Anatómica-Terapéutico-Química  
ALT: Alaninaminotransferasa  
ARN: Ácido ribonucleico  
AUDC: Ácido ursodeoxicólico  
BSEP: Bomba transportadora de ácidos biliares  
BT: Bilirrubina Total  
CAI: Colangiopatía autoinmune  
CBP: Cirrosis biliar primaria  
CMV: Citomegalovirus  
Col-Mx: Colestásico-Mixto  
CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica  
CTC: Corticoides  
DAMPs: Damage-associated molecular pattern molecules  
DI-HAI: Hepatitis autoinmune inducida por fármacos  
DILI: Drug induced liver injury  
DILIN: Drug-Induced Liver Injury Network



DM-II: Diabetes mellitus tipo II  
FA: Fosfatasa Alcalina  
FDA: Food and Drug Administration  
FHA: Fallo hepático agudo  
FHF: Fallo hepático fulminante  
HAI: Hepatitis autoinmune  
HC: Hepatocelular  
HDS: Hierbas y suplementos dietéticos  
HLA: Human leukocyte antigen  
HMGB1: High-mobility group box 1 protein  
IgG: Inmunoglobulina G  
IM: inmunomoduladores  
IM-DILI: DILI inmunomediado  
INR: International normalized ratio  
GGT: Gamma-glutamyltranspeptidasa  
GPRD: General Practice Research Database  
GPX: Glutathione peroxidase  
GSH: Glutathione  
GWAs: Genome-wide association study  
HSPs: Heat shock proteins  
Hta: Hipertensión arterial  
IL: Interleucina  
LSN: Límite superior de la normalidad  
MDR3: Multidrug resistance protein 3  
NAC: N-acetylcysteine  
NIDDK: Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales  
NK: Natural-killer  
PXR: Receptor del pregnano X  
ROS: Especies reactivas del oxígeno  
SOD: Superóxido dismutasa  
TBC: Tuberculosis  
TC: Tomografía computarizada  
THO: Trasplante hepático ortotópico  
TNF: Factor de necrosis tumoral

TP: Tiempo protrombina

VEB: Virus Epstein-Barr

VCM: Volumen corpuscular medio

VHA: Virus Hepatitis A

VHB: Virus Hepatitis B

VHC: Virus Hepatitis C

VHE: Virus Hepatitis E

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# *Índices de tablas*

Tabla 1. Alelos HLA asociados a hepatotoxicidad

Tabla 2. Patrones clínico-patológicos de hepatotoxicidad

Tabla 3. Principales causas de enfermedad hepática a excluir antes de considerar un diagnóstico de hepatotoxicidad

Tabla 4. Score revisado del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune

Tabla 5. Score simplificado para el diagnóstico de Hepatitis Autoinmune

Tabla 6. Principales características de los casos de CBP inducidos por fármacos

Tabla 7. Descripción de los grupos ATC

Tabla 8. Variables analizadas según los grupos de comparación

Tabla 9. Características de los casos DI-HAI

Tabla 10. Distribución de variables (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

Tabla 11. Fármacos más frecuentes en las cohortes (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

Tabla 12. Distribución de las variables (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Tabla 13. Fármacos más frecuentes en las cohortes (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Tabla 14. Distribución de las variables (DI-HAI vs HAI idiopática)

Tabla 15. Fármacos más frecuentes en las cohortes (DI-HAI vs HAI idiopática)

Tabla 16. Distribución de las variables (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

Tabla 17. Fármacos más frecuentes en las cohortes (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

Tabla 18. Distribución de las variables (grupos HC)

Tabla 19. Fármacos más frecuentes en las cohortes (grupos HC)

Tabla 20. Distribución de las variables (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

Tabla 21. Fármacos más frecuentes en las cohortes (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

Tabla 22. Distribución de variables (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

Tabla 23. Distribución de variables (grupos Col-Mx)

Tabla 24. Principales características diferenciales en los casos DI-HAI



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# *Índices de figuras*

Figura 1. Mecanismos de DILI y vías implicadas

Figura 2. Factores de riesgo en hepatotoxicidad

Figura 3. Evaluación de Causalidad de un fármaco en caso de Daño Hepático Agudo (escala de CIOMS)

Figura 4. Algoritmo para estimar el riesgo de fallo hepático fulminante/trasplante al inicio del episodio de hepatotoxicidad

Figura 5. Hallazgos histológicos como ayuda en la diferenciación entre HAI y DILI

Figura 6. Algoritmo conceptual para diagnóstico diferencial entre IM-DLI, DI-HAI, HAI y hepatitis virales

Figura 7. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio

Figura 8. Evolución de la autoinmunidad (caso 1)

Figura 9. Evolución de la autoinmunidad (caso 2)

Figura 10. Evolución de la autoinmunidad (caso 3)

Figura 11. Evolución de la autoinmunidad (caso 4)

Figura 12. Evolución de la autoinmunidad (caso 5)

Figura 13. Evolución de la autoinmunidad (caso 6)

Figura 14. Evolución de la autoinmunidad (caso 7)

Figura 15. Evolución de la autoinmunidad (caso 8)

Figura 16. Evolución de la autoinmunidad (caso 9)

Figura 17. Evolución de la autoinmunidad (caso 10)

Figura 18. Evolución de la autoinmunidad (caso 12)

Figura 19. Evolución de la autoinmunidad (caso 14)

Figura 20. Evolución de la autoinmunidad (caso 18)

Figura 21. Evolución de la autoinmunidad (caso 19)

Figura 22. Evolución de la autoinmunidad (caso 20)

Figura 23. Evolución de la autoinmunidad (caso 24)

Figura 24. Evolución de la autoinmunidad (caso 25)

Figura 25. Distribución por sexos (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

Figura 26. Distribución comorbilidades (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

Figura 27. Distribución de la gravedad clínica (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

Figura 28. Distribución signos y síntomas asociados al episodio (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

Figura 29. Evolución de los episodios (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

Figura 30. Distribución de las variables analíticas (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

Figura 31. Distribución fármacos según grupos ATC (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

Figura 32. Distribución por sexos (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Figura 33. Comorbilidades en ambos grupos (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Figura 34. Gravedad clínica en ambos grupos (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Figura 35. Síntomas y signos asociados (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Figura 36. Distribución de autoanticuerpos (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Figura 37. Evolución de los episodios (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Figura 38. Distribución de las variables analíticas (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Figura 39. Distribución fármacos según grupos ATC (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

Figura 40. Distribución por sexos (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 41. Distribución comorbilidades (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 42. Distribución de autoanticuerpos (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 43. Distribución de títulos de ANA (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 44. Distribución de títulos de ASMA (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 45. Distribución HLA-DR (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 46. Distribución grados de fibrosis en la biopsia (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 47. Distribución características histológicas (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 48. Evolución de los episodios (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 49. Distribución de las variables analíticas (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 50. Distribución fármacos según grupos ATC (DI-HAI vs HAI idiopática)

Figura 51. Distribución por sexos (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

Figura 52. Distribución comorbilidades (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

Figura 53. Distribución de autoanticuerpos (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

Figura 54. Distribución de las variables analíticas (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

Figura 55. Distribución fármacos según grupos ATC (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

Figura 56. Distribución por sexos (grupos HC)

Figura 57. Distribución comorbilidades (grupos HC)

Figura 58. Distribución de autoanticuerpos (grupos HC)

Figura 59. Necesidad de tratamiento (grupos HC)

Figura 60. Distribución de las variables analíticas (grupos HC)

Figura 61. Distribución fármacos según grupos ATC (grupos HC)

Figura 62. Distribución por sexos (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

Figura 63. Distribución del tipo de daño (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

Figura 64. Distribución comorbilidades (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

Figura 65. Distribución de la gravedad clínica (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

Figura 66. Distribución signos y síntomas asociados(DILI Col-Mx AA+vs DILI Col-Mx AA-)

Figura 67. Evolución de los episodios (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

Figura 68. Distribución de las variables analíticas (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

Figura 69. Distribución fármacos según grupos ATC (DILI Col-Mx AA+vs DILI Col-Mx AA-)

Figura 70. Distribución por sexos (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

Figura 71. Distribución comorbilidades (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

Figura 72. Distribución de autoanticuerpos (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

Figura 73. Distribución de las variables analíticas (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

Figura 74. Distribución por sexos (grupos Col-Mx)

Figura 75. Distribución comorbilidades (grupos Col-Mx)

Figura 76. Distribución de las variables analíticas (grupos Col-Mx)



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# *Introducción*

### 1. Generalidades

El hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de cualquier sustancia ajena al organismo, de ahí que sea un órgano diana de los efectos secundarios de los medicamentos. La toxicidad hepática por fármacos tiene especial trascendencia por ser potencialmente grave, constituyendo una de las causas más frecuentes de retirada de medicamentos en Europa y en Estados Unidos. Además el proceso actual de desarrollo de los medicamentos no elimina el riesgo asociado a dicha toxicidad<sup>1</sup>.

El daño hepático tóxico inducido por fármacos (Drug induced liver injury, DILI) es probablemente una de las afecciones hepáticas más desconcertante y compleja; esto ocurre porque a diferencia de otros problemas de seguridad con el uso de medicamentos, las facetas de la hepatotoxicidad son múltiples, de difícil abordaje y con gran impacto potencial. La enfermedad hepática tóxica constituye un temido diagnóstico diferencial no sólo debido a su potencial gravedad, sino también debido a la imposibilidad de establecer un diagnóstico de certeza en la inmensa mayoría de los casos en el momento actual. Además, la hepatitis aguda tóxica tiene una probabilidad nada despreciable de evolucionar a la cronicidad y a formas graves, e incluso ser fulminante<sup>2</sup>.

Los gastroenterólogos deben siempre considerar la posibilidad de DILI ante todo paciente con daño hepático agudo o crónico inexplicable. Por otro lado, muchas hierbas y suplementos dietéticos (HDS) pueden causarlo y deben ser igualmente consideradas<sup>3</sup>.



### 2. Epidemiología

La aparición de una reacción adversa hepatotóxica idiosincrásica durante un tratamiento farmacológico es una posibilidad cierta pero infrecuente. En estudios retrospectivos que conectan bases de datos de prescripción con eventos clínicos se calculó una incidencia anual de 2,4 casos por 100.000 habitantes<sup>4</sup>.

Existen datos muy limitados sobre la incidencia de DILI en la población general. En un estudio prospectivo de una población de 80.000 habitantes del norte de Francia, realizado durante los años 1997-2000, la incidencia de DILI fue de 13,9 casos por 100.000 pacientes-año, una tasa 16 veces superior a las declaradas a la agencia reguladora francesa<sup>5</sup>.

Recientemente, se ha publicado un estudio prospectivo de la población de Islandia (251.000 habitantes mayores de 15 años), cuyo periodo de reclutamiento se extendió desde marzo de 2010 hasta febrero de 2012; obteniéndose una incidencia de DILI de 19,1 casos por 100.000 habitantes-año. Este resultado es similar, aunque algo superior al obtenido en el estudio francés. Existen dos diferencias entre ambos que deben ser tenidas en cuenta: en el estudio islandés, se excluyó el daño hepático por paracetamol; y en el estudio francés, no se mencionan los productos de herboristería y suplementos alimenticios. Además, el estudio francés se realizó 10 años antes que el islandés, y en ese tiempo se han comercializado nuevos fármacos; entre los cuales se puede destacar la contribución de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) a los casos de DILI<sup>6</sup>.

Puesto que no se dispone de marcadores específicos de daño tóxico y el diagnóstico se basa fundamentalmente en la sospecha clínica; este es infrecuente en comparación con otras formas de hepatopatía. Por ello los estudios epidemiológicos tienden a sobreestimar

los casos de toxicidad hepática grave y a infraestimar el número total, ya que la mayoría de los casos de DILI son asintomáticos<sup>2,7</sup>. Se estima que la causa tóxica supone entre el 4 y el 10% de los casos de ictericia ingresados en un hospital general, y hasta un 20% si únicamente se incluyen los pacientes geriátricos<sup>8,9</sup>. En pacientes hospitalizados por distintas causas, la incidencia de hepatitis tóxica se ha calculado en un 1,4%. En España, la hepatitis tóxica constituye el 14% de los casos de lesión hepática que ingresan en un hospital (valorada como elevación de transaminasas por encima de 400 UI/L)<sup>10</sup>.

### 3. Etiopatogenia

Entre los fármacos comercializados, muy pocos son capaces de producir lesión hepática dosis-dependiente y por ellos se les denomina hepatotoxinas intrínsecas. El paracetamol y el ácido acetilsalicílico son los ejemplos más representativos. La inmensa mayoría de los fármacos en uso originan reacciones hepatotóxicas de carácter impredecible y en sujetos que reciben dosis terapéuticas. Este tipo de reacciones son consideradas como idiosincrásicas, es decir dependen únicamente de la variabilidad individual; tienen una relación menos consistente con la dosis y su forma de presentación es más variada<sup>2,3,11</sup>.

Cuando el paracetamol es ingerido a dosis que superan el umbral de seguridad, produce una necrosis centrolobulillar grave en la mayor parte de los casos; debido a la saturación de los sistemas de depuración y la generación por vía del CYP2E1 de un metabolito altamente reactivo que se une covalentemente a proteínas hepatocitarias. Inicialmente, el glutatión depura ese tóxico, pero finalmente las reservas se agotan y se produce la lesión. La depleción de glutatión y el consumo crónico de alcohol incrementan la gravedad de esta toxicidad. Tras el inicio del daño hepático, el sistema inmune innato modula la lesión resultante final, como sugiere el hecho de que manipulaciones genéticas

## Capítulo I: Introducción

en el ratón pueden resultar tanto en resistencia a la toxicidad (*knockout* para interferón-gamma, Fas o Fas ligando), como en susceptibilidad aumentada al daño hepático (*knockout* para interleucina 10 y 16)<sup>12</sup>.

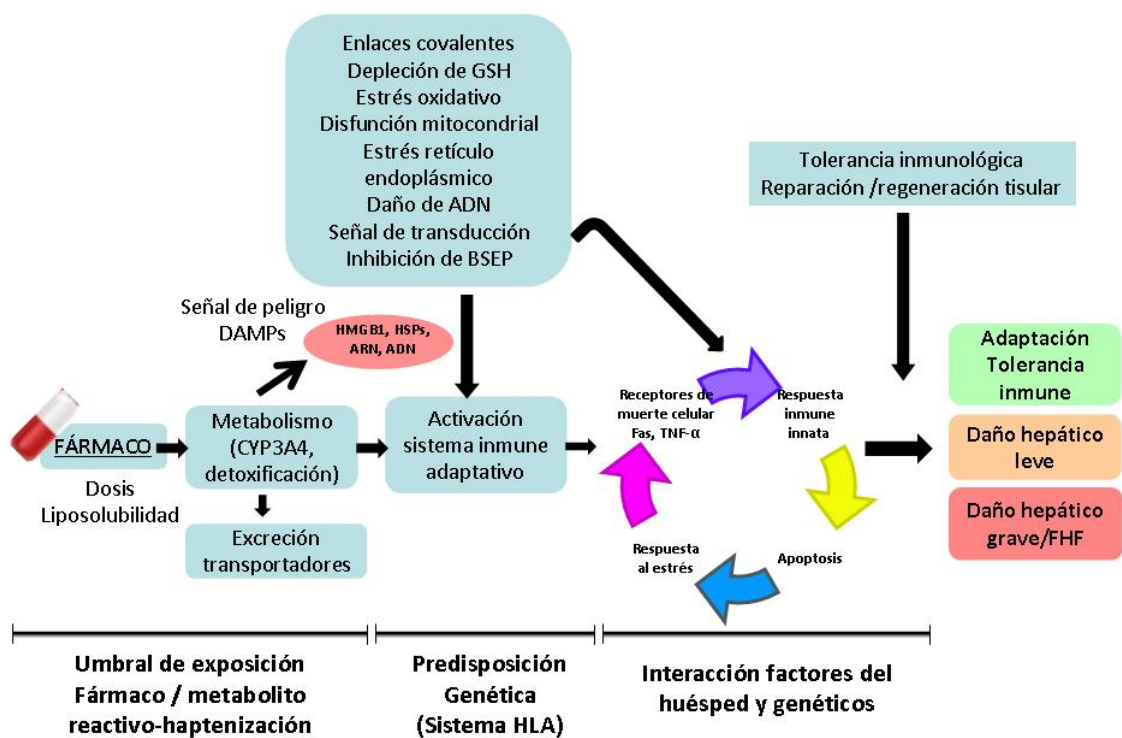
El DILI idiosincrásico se debe básicamente a la interacción de tres circunstancias: un fármaco que tiene potencial de generar radicales tóxicos para el hígado, un sujeto genéticamente susceptible y la intervención de otros factores del huésped y ambientales. Los estudios genéticos, ya sea con un diseño de genes candidatos por su implicación en el metabolismo de los fármacos (de la fase I o bioactivadora, de la fase II o depuradora y de la fase II o de transporte) o bien sin hipótesis a priori (análisis amplios del genoma o GWAs) han encontrado asociaciones significativas en casos de DILI. Los GWAs realizados en grupos de casos de DILI producidos por fármacos específicos tales como flucloxacilina, amoxicilina-clavulánico, ximelagatran o lumiracoxib han identificado sistemáticamente señales en el “Manhattan plot” correspondientes a la región HLA del cromosoma 6 tanto de clase I como de clase II y específicos para algunos de ellos o compartido en algún caso<sup>13-19</sup> (tabla 1).

Principio activo	Nº de casos	Alelo HLA	Odds ratio (95% CI)	Valor <i>p</i>
Flucloxacilina	51	B*57:01	80.6 (22.8-284.9)	9x10 <sup>-19</sup>
Amoxicilina-clavulánico	201	A*02:01	2.3 (1.8-2.9)	1.8x10 <sup>-10</sup>
		DRB1*15:01-DQB1*06:02	2.8 (2.1-3.8)	3.5x10 <sup>-11</sup>
Lumiracoxib	41	DRB1*15:01-DQB1*06:02	5.0 (3.6-7.0)	6.8x10 <sup>-25</sup>
Lapatinib	35	DRB1*07:01-DQA1*02:01	2.9 (1.3-6.6)	0.007
Ximelagatran	74	DRB1*07:01-DQA1*02:01	4.4 (2.2-8.9)	6x10 <sup>-6</sup>
Ticlopidina	22	A*33:03	13.0 (4.4-38.6)	1.2x10 <sup>-5</sup>
Terbinafina	14	A*33:01	40.53 (12.51-288.9)	6.7x10 <sup>-10</sup>
Fenofibrato	7	A*33:01	58.7 (12.31-279.8)	3.2x10 <sup>-7</sup>

<b>Ticlopidina</b>	5	A*33:01	163.1 (16.2-1642)	0.00002
<b>Flupirtina</b>	10	DRB1*16:01- DQB1*05:02	18.7 (4.31-81.42)	6.7x10 <sup>-5</sup>

**Tabla 1. Alelos HLA asociados a hepatotoxicidad**

Estos estudios apuntan al carácter inmune de las reacciones hepatotóxicas y han cambiado la concepción mecanística del DILI idiosincrásico. En el momento actual se cree que la predisposición al DILI con una amplia gama de fármacos estaría vinculada a ser portador del alelo HLA de clase de riesgo que determinaría la presentación del metabolito reactivo haptenizado (o la molécula nativa) por las células presentadoras de antígenos al sistema inmune adaptativo (hipótesis del hapteno) (Figura 1)<sup>12,20</sup>.



Abreviaturas: GSH, glutatión; ADN, ácido desoxirribonucleico; BSEP, bomba transportadora de ácidos biliares; HMGB1, high-mobility group box 1 protein; HSPs, heat shock proteins; ARN, ácido ribonucleico; DAMPs, damage-associated molecular pattern molecules; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; FHF, fallo hepático fulminante; HLA, human leukocyte antigen.

**Figura 1. Mecanismos de DILI y vías implicadas.** Adaptado de Chen M et al. J Hepatol. 2015;63(2):503-14.

## Capítulo I: Introducción

En numerosas ocasiones es necesario un coestímulo iniciado por la liberación de DAMPs (daño asociado a patrones moleculares) producido por los metabolitos reactivos que dañan el hepatocito y que a través de los “toll-like receptors” de las células presentadoras de antígeno inician una inflamación estéril que estimula el sistema inmune innato el cual libera citoquinas proinflamatorias que a su vez estimulan al sistema inmune adaptativo el cual produce una respuesta citotóxica directa o mediada por anticuerpos contra los hepatocitos (hipótesis de la señal de peligro). El sistema inmune innato puede tener un efecto dual coestimulando la respuesta del sistema inmune adaptativo y modulando el grado de inflamación y regeneración. Para numerosos fármacos en los que el riesgo de DILI se asocia a determinados alelos HLA, solo se produciría toxicidad en los sujetos portadores de dichos alelos, pero estarían exentos de riesgo los que carecen de ese perfil genético. Así pues, la carencia de alelos de riesgo en un sujeto que desarrolla una hepatitis cuando se expone al fármaco sospechoso tiene un alto valor predictivo negativo y podría usarse en un test farmacogenético con fines diagnósticos. Por el contrario, solo una minoría de sujetos con los alelos de riesgo expuestos al fármaco desarrollaría DILI debido a que algunos otros factores tanto del huésped como del fármaco son acompañantes necesarios.

### 4. Factores de riesgo

Si bien los factores genéticos son probablemente los determinantes principales, algunos otros factores, tanto del huésped como del fármaco, son necesarios para el desarrollo de toxicidad hepática (figura 2).





Abreviaturas: VHB, virus hepatitis B. VHC, virus hepatitis C. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. HLA, antígenos leucocitarios humanos. BSEP, bomba exportadora de sales biliares. PXR, receptor del pregnano X.

**Figura 2. Factores de riesgo en hepatotoxicidad**

A continuación, se detallan los factores de riesgo más importantes:

### Factores del fármaco

- Dosis del fármaco y lipofilicidad: El DILI idiosincrásico no está relacionado con las propiedades farmacológicas del fármaco y, por lo tanto, es impredecible. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que estas reacciones no son del todo independientes de la dosis. De hecho, los fármacos a dosis bajas raramente se

## Capítulo I: Introducción

asocian con reacciones adversas idiosincrásicas, incluso para las reacciones alérgicas se requiere una dosis umbral ( $\geq 10$  mg)<sup>21</sup>. En este sentido, un análisis de bases de datos farmacéuticas demostró asociación entre altas dosis de fármacos ( $\geq 50$ mg diarios) y trastornos hepáticos graves<sup>22</sup>; hallazgo que fue corroborado por los datos de las cohortes de España e Islandia, en las cuales los fármacos con dosis diarias iguales o superiores a 50mg se relacionaban con casos de DILI en un 77% y 88% de los casos, respectivamente<sup>6,23</sup>.

La lipofilicidad es una propiedad farmacológica importante que se relaciona con la captación del fármaco y su metabolismo. Tras analizar grandes conjuntos de compuestos farmacológicos, se puso de manifiesto que aquellos con mayor lipofilicidad se relacionaban con el desarrollo de episodios de toxicidad<sup>24,25</sup>.

La combinación en un fármaco de una dosis diaria superior a 100mg y una alta lipofilicidad (coeficiente de reparto octanol-agua,  $\log P > 3$ ), que es un marcador subrogado de una importante biotransformación y metabolismo hepático, se ha denominado la “regla del 2” y está presente en una gran cantidad de fármacos con probada toxicidad hepática en dos grandes bases de datos independientes de la Food and Drug Administration (FDA)<sup>26</sup>. En contra de esta observación, un reciente estudio de Weng y cols<sup>27</sup>, no encontró un efecto sinérgico de la combinación de dosis diaria y lipofilicidad en comparación con usar sólo la dosis diaria, para la predicción de efectos adversos hepáticos.

- **Metabolitos reactivos y stress oxidativo:** Los metabolitos reactivos pueden unirse de forma covalente a proteínas para crear complejos fármaco-proteína y producir toxicidad directa o inmuno-mediada<sup>20</sup>; aunque no hay una correlación clara entre el potencial de formar metabolitos reactivos “in vitro” y la incidencia de

## Capítulo I: Introducción

hepatotoxicidad<sup>28</sup>, además de que su formación no es un requisito para el desarrollo de DILI. Por ejemplo, la pemolina, un simpaticomimético de acción central, empleado para tratar el trastorno por déficit de atención, y ya retirado del mercado por toxicidad idiosincrásica, no produce metabolitos reactivos<sup>29</sup>. Obach y cols<sup>30</sup> no pudieron distinguir entre compuestos hepatotóxicos y no hepatotóxicos tras analizar “in vitro” enlaces covalentes de los fármacos en microsomas hepáticos humanos. Por su parte, Bauman y cols<sup>31</sup> encontraron similares resultados al usar hepatocitos humanos o macromoléculas en fracciones S-9 hepáticas humanas, confirmando que los enlaces covalentes “in vitro” difícilmente predicen toxicidad idiosincrásica.

La formación de metabolitos reactivos conduce a un stress oxidativo y una alteración en el balance entre actividad celular pro y antioxidante. Este aumento de especies reactivas del oxígeno (ROS) pueden dañar directamente el ADN, proteínas, enzimas y lípidos en células y tejidos, e inducir un daño hepático inmuno-mediado<sup>20</sup>. En estudios “in vitro”, Xu y cols<sup>32</sup> usando cultivos de hepatocitos humanos donde se testaron más de 300 fármacos y químicos, incluyendo compuestos hepatotóxicos bien conocidos en humanos, identificaron la generación de ROS, el daño mitocondrial y la depleción intracelular de glutatión como los factores contribuyentes más importantes en la hepatotoxicidad. En un reciente estudio<sup>33</sup> en hígados de ratas para identificar compuestos que inducían stress oxidativo, se asociaron varios fármacos (carbamazepina, clorpormazina, clozapina) con una “firma” específica; aunque algunos otros (ej. linezolid, tacrina) no generaban ninguna “firma” determinada.

- Daños mitocondriales: El daño mitocondrial puede desencadenar apoptosis y/o necrosis hepática, conduciendo a la activación de vías de señalización de muerte

## Capítulo I: Introducción

celular cuando se excede un límite de daño mitocondrial<sup>20</sup>. De forma experimental, muchos fármacos relacionados con DILI han mostrado ser perjudiciales para la mitocondria<sup>34,35</sup>. Estudios recientes han puesto en evidencia que algunos fármacos pueden dañar procesos mitocondriales específicos: diclofenaco (ruptura de membrana), tacrina (mtADN), ácido valproico (cadena respiratoria mitocondrial), tamoxifeno y aspirina ( $\beta$ -oxidación)<sup>36-38</sup>. Sin embargo, se desconoce el principal mecanismo mitocondrial que es la diana primaria de cada fármaco específico. Un estudio reciente<sup>35</sup> en mitocondrias aisladas de hígado de ratones, analizó 124 compuestos y encontró una relación altamente significativa entre la toxicidad mitocondrial inducida por el fármaco y la aparición de DILI. Sin embargo, las concentraciones de fármacos que se emplean en estudios experimentales suelen ser superiores a las que se alcanzan en los pacientes, por lo que estos resultados deben interpretarse con cautela. Pacientes homocigóticos para la variante genética de la manganeso superóxido dismutasa (SOD2 Ala) y de la glutatión peroxidasa (GPX1 Leu) son más susceptibles de desarrollar DILI colestásico, particularmente para fármacos que forman metabolitos electrofílicos o que son dañinos para la mitocondria<sup>39</sup>.

- Inhibición de transportadores hepatobiliares: La inhibición de la bomba exportadora de sales biliares (bile salt export pump, BSEP) puede conducir a daño celular; por lo que, los fármacos que inhiben sus efectos pueden tener potencial hepatotóxico<sup>40</sup>; por ejemplo, la mutación MDR-3 que hace a las mujeres portadoras susceptibles a la colestasis gestacional, está posiblemente relacionada con la colestasis inducida por estrógenos<sup>12,41,42</sup>.

Pruebas “in vitro” de 200 compuestos de referencia demostraron que aquellos con potentes efectos inhibitorios sobre BSEP ( $IC_{50} \leq 25\mu M$ ), como

## Capítulo I: Introducción

troglitazona, ketoconazol, nefazodona y lapatinib, se asociaron con alteraciones hepáticas<sup>43</sup>. Otro estudio “in vitro” puso de manifiesto que la potencia media de inhibición de BSEP fue mayor en los fármacos que causaban DILI colestásico o mixto que en aquellos que no causaban DILI o éste era de tipo hepatocelular<sup>44</sup>. En una comparación de 72 fármacos, Aleo y cols<sup>45</sup> encontraron que aquellos con efecto dual a nivel mitocondrial y de inhibición de BSEP se asociaron con episodios de DILI más severos que los que sólo causaban uno de estos efectos. Sin embargo, modelos “in vitro” centrados en un solo transportador no reflejan la verdadera actividad “in vivo”. En episodios colestásicos, las proteínas asociadas a resistencia multifármaco 3 y 4 (multidrug resistance-associated protein, MRP3 y MRP4) eliminan ácidos biliares desde el hepatocito a la sangre para controlar la acumulación intracelular de los mismos. Además, la MRP2 puede eliminar ácidos biliares divalentes desde el hepatocito<sup>46</sup>. Por lo tanto, en el screening de compuestos con potencial toxicidad, es más adecuado considerar la inhibición de BSEP de forma conjunta con la actividad de otros transportadores hepáticos<sup>47,48</sup>.

### Factores del huésped

- Edad: La edad avanzada parece incrementar el riesgo de sufrir hepatotoxicidad, particularmente en forma de daño colestásico. En el Registro Español de Hepatotoxicidad, un 46% de los pacientes eran mayores de 60 años de edad y el United States Drug-Induced Liver Injury Network (US DILIN) declaró que un 18.5% de los pacientes incluidos en el registro norteamericano tenían 65 años o más. En el estudio poblacional realizado en Islandia se observó una relación entre la incidencia DILI y el aumento de la edad, probablemente relacionado con una

## Capítulo I: Introducción

mayor exposición a la polifarmacia en sujetos de edad avanzada<sup>6</sup>. La incidencia de daño hepático por isoniazida es mayor en pacientes de edad superior a 50 años<sup>23</sup>. Contrariamente, la toxicidad por ácido valproico es mayor en niños menores de 3 años, sin olvidar el síndrome de Reye causado por el ácido acetilsalicílico<sup>49</sup>.

- Sexo: Aunque para fármacos específicos como diclofenaco, tetraciclinas y nitrofurantoína se ha encontrado que la toxicidad hepática ocurre con mayor frecuencia en el sexo femenino<sup>4,50</sup>, cuando se consideran colectivamente los pacientes con hepatotoxicidad, la distribución por sexos es similar<sup>6,23,51,52</sup>. Las grandes cohortes prospectivas de España con más de 600 casos<sup>23</sup> y EEUU con 900 sujetos, tienen 49% y 59% de mujeres, respectivamente; predominando en ellas el perfil hepatocelular<sup>51,52</sup>. Además, el sexo femenino se describió como un factor de riesgo independiente para la evolución fulminante en DILI en el Registro Español: 89% de los pacientes con fallo hepático fulminante fueron mujeres<sup>51</sup>. De igual forma, en una cohorte del “Acute Liver Failure Study Group” (n=133), 77% de los casos fueron mujeres<sup>53</sup>.
- Raza: Un estudio reciente en pacientes del DILIN<sup>54</sup> con seguimiento prospectivo de al menos 6 meses, se observó que la raza asiática era un factor de riesgo independiente para el trasplante hepático por hepatotoxicidad, asociándose la raza afroamericana a un mayor riesgo para la evolución crónica.
- Enfermedad hepática de base: Parece que la enfermedad hepática no comporta un mayor riesgo de toxicidad idiosincrásica excepto para Metotrexate. Una excepción son los pacientes con hepatitis crónica B y C, especialmente si están co-infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que presentan



## Capítulo I: Introducción

un mayor riesgo de hepatotoxicidad durante el tratamiento con antituberculosos y antiretrovirales, probablemente debido a que estas infecciones virales crónicas se asocian a un balance alterado de citocinas<sup>20</sup>. La enfermedad hepática de base (principalmente hígado graso y hepatitis C), sin embargo, es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con DILI en USA<sup>52</sup>, aunque la mortalidad de causa hepática no se incrementó en dichos sujetos, lo que indica que la hepatopatía estaba probablemente asociada a otras comorbilidades tales como el síndrome metabólico que pudieron contribuir al exceso de mortalidad<sup>55</sup>.

- Comorbilidades: Se ha observado un aumento del riesgo de toxicidad por metotrexate en pacientes con psoriasis comparado con pacientes con artritis reumatoide; aunque existen factores de confusión (edad, obesidad, diabetes mellitus y uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos) que limitan estas observaciones. La diabetes no parece incrementar el riesgo de sufrir hepatotoxicidad, pero sí se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad en el DILIN<sup>52,56</sup>.
- Interacciones farmacológicas: Los fármacos pueden modular el potencial hepatotóxico de otros al inducir, inhibir su metabolismo o por competir a nivel de los transportadores de membrana<sup>57</sup>. El ejemplo mejor conocido es el efecto negativo del consumo crónico de alcohol (un inductor del CYP2E1) en la toxicidad por paracetamol<sup>20</sup>. Sin embargo, para la mayoría de las reacciones idiosincrásicas no existe evidencia del papel que juegan las interacciones fármaco-fármaco. Un estudio retrospectivo del “General Practice Research Database” (GPRD)<sup>4</sup> encontró un riesgo incrementado de DILI con la combinación de dos o más fármacos hepatotóxicos, aunque este hallazgo no ha vuelto a ser confirmado. Un análisis de pacientes con hepatotoxicidad por estatinas comunicados al

## Capítulo I: Introducción

“Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee”, no encontró interacciones clínicamente significativas con la medicación concomitante<sup>58</sup>.

Cuando concurren todas estas circunstancias se produciría la lesión hepática que en una mayoría de casos es de escasa entidad y se resuelve pese a la continuación del tratamiento con el fármaco. Este fenómeno se conoce como adaptación, y su fracaso conduce a la progresión del daño y la aparición de una lesión hepática manifiesta e incluso fallo hepático fulminante. Entre las causas de fracaso de adaptación podrían incluirse causas inmunológicas como polimorfismos genéticos de citoquinas inmunoreguladoras como la IL-10 o alteraciones del microbioma (inducidos por el propio fármaco ej. antibióticos) o no inmunológicas como la alteración de los sistemas antioxidantes, de la mitofagia, etc<sup>41</sup>.

### 5. Definiciones y fenotipos de DILI

Las reacciones adversas hepáticas a los fármacos tienen un espectro de presentación muy amplio, desde elevaciones asintomáticas del perfil hepático hasta fallo hepático agudo, pero la presentación más frecuente es la que simula un cuadro de hepatitis aguda vírica.

Debido al hecho de que en personas que ingieren fármacos, la elevación del perfil hepático de escasa magnitud tiene un significado incierto, un grupo de consenso ha propuesto que para considerar un caso como DILI agudo, debe cumplirse uno de los siguientes criterios<sup>7</sup>:

- Valor de alaninaminotransferasa (ALT) superior o igual a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).

## Capítulo I: Introducción

- Valor de fosfatasa alcalina (FA) superior o igual a 2 veces superior al LSN. Particularmente, acompañada de elevación de 5'-nucleotidasa o gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT) en ausencia de patología ósea.
- Valor de ALT igual o superior a 3 veces superior al LSN, con elevación simultánea de la concentración de bilirrubina (2 veces el LSN).

Los fenotipos de daño hepático vienen definidos mediante criterios bioquímicos<sup>7</sup>. El patrón de daño se define usando el valor de R, siendo  $R = (ALT \text{ paciente} / LSN) / (FA \text{ paciente} / LSN)$ . Este cálculo debe realizarse en la muestra inicial de sangre, ya que si se hace durante una fase más avanzada puede cambiar el patrón de lesión, por el diferente tiempo de resolución de las enzimas hepáticas. Según el resultado del cociente, podemos distinguir entre los siguientes fenotipos:

- Hepatocelular:  $R \geq 5$
- Mixto:  $R < 2$  y  $> 5$
- Colestásico:  $R \leq 2$

Se ha propuesto realizar el cálculo de la R utilizando como numerador el valor de ALT o de AST, según cuál sea más elevado, la llamada “nR” o “nueva R”, detecta pacientes que van a desarrollar fallo hepático agudo (FHA) con mayor sensibilidad, habiéndose encontrado que es más predictivo en el momento de detección del DILI que en otros puntos temporales, como cuando se produce el pico de ALT o el de BT<sup>59</sup>.

El grado de elevación de las enzimas hepáticas por sí solas no refleja la severidad del daño hepático, ya que estos valores no se recogen en los modelos pronósticos validados. A continuación se describen las categorías de severidad<sup>7</sup>:

## Capítulo I: Introducción

- Leve: elevación de ALT/FA alcanzando criterios de DILI, pero con concentración de bilirrubina menor a dos veces el LSN.
- Moderado: elevación de ALT/FA alcanzando criterios de DILI, con concentración de bilirrubina superior o igual a dos veces el LSN; o presencia de hepatitis sintomática (fatiga, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, prurito, exantema cutáneo, ictericia, astenia, anorexia o pérdida de peso).
- Severo: elevación de ALT/FA alcanzando criterios de DILI, con concentración de bilirrubina superior o igual a dos veces el LSN; y uno de los siguientes:
  - o Tiempo de protrombina: International normalized ratio (INR)  $\geq 1.5$
  - o Ascitis y/o encefalopatía, duración de la enfermedad menor a 26 semanas, en ausencia de cirrosis subyacente
  - o Fallo de otro órgano que se considere secundario al DILI
- Fatal: muerte o trasplante debido al DILI

El valor pronóstico de los niveles de ALT combinados con los de BT fue anunciado hace más de 40 años por Hyman Zimmerman<sup>60</sup>, quien observó que los pacientes que sufrían una lesión hepatocelular con ictericia atribuida a un fármaco tenían un riesgo de muerte por fallo hepático entre un 10-50%. Dicha observación es conocida como la “ley de Hy”. Esta definición se ha concretado recientemente como una elevación de ALT  $\geq 3$  veces el LSN, con BT  $> 2$  veces el LSN y FA poco elevada; ampliamente utilizada por la “US Food and Drug Administration” (FDA) para detectar episodios serios de hepatotoxicidad durante el desarrollo de nuevos fármacos. Recientemente, se ha propuesto una redefinición de la “ley de Hy”<sup>59</sup>, recomendando identificar los casos que

cumplen dicha ley como aquellos de fenotipo hepatocelular ( $R$  o  $nR \geq 5$ ), acompañado de hiperbilirrubinemia, sin excluir casos basándose en el criterio de los niveles de FA.

### 6. Presentación clínica

La forma de presentación más común de hepatotoxicidad es un cuadro clínico que simula la hepatitis vírica aguda, con ictericia, náuseas, astenia y malestar o dolor abdominal; pero son posibles otras presentaciones que incluyen la alteración bioquímica asintomática, la hepatitis o colestasis crónica, la cirrosis hepática, la enfermedad venooclusiva e incluso las neoplasias<sup>11</sup>. En la tabla 2 se observa un listado de entidades hepáticas bien documentadas por biopsia hepática, que han sido relacionadas con el consumo de determinados fármacos.

Tipo de lesión	Fármaco	Patrón histológico
Daño agudo hepatocelular	Isoniazida, Aspirina, Sulfamidas	Infiltrado linfoplasmocitario predominantemente lobular +/- degeneración hepatocelular, desestructuración lobular, ausencia de colestasis
Hepatitis "autoinmune-like"	Nitrofurantoína, Minociclina, Ipilimumab	Células plasmáticas y hepatitis de interfase
Hepatitis colestásica	Fenitoína, Amoxicilina-clavulánico, Fluorquinolonas, Azitromicina	Inflamación portal y ductal, así como necrosis hepatocitaria con colestasis centrolobular marcada
Hepatitis granulomatosa	Isoniazida, Interferón, Fenitoína, Alopurinol	Granulomas epiteloideos no necrotizantes
Hepatitis crónica	Diclofenaco, Metildopa, Bentazepam	Hepatitis de interfase, fibrosis portal
Esteatosis macrovesicular	Tetraciclinas, Esteroides, Oro, 5-Fluoracilo, Metotrexate, Tamoxifeno	Diversos grados de acúmulo de grandes gotas de grasa con desplazamiento del núcleo hacia la periferia sin inflamación significativa o colestasis
Esteatosis microvesicular	Ácido valproico, Tetraciclina, Zidovudina	Acumulación difusa en el hepatocito de gotas pequeñas de grasa manteniendo el núcleo centrado sin inflamación significativa o colestasis

## Capítulo I: Introducción

Esteatohepatitis no alcohólica	Amiodarona, Tamoxifeno, Asparraginasa	Macro y microvesicular esteatosis, balonización hepatocitaria e inflamación periportal
Síndrome de los ductos evanescentes	Amoxicilina-clavulánico, Sulfamidas	Escasez de ductos interlobulares
Fibrosis/cirrosis	Metotrexate, Amiodarona	Colagenización hepática con mínima inflamación
Síndrome de obstrucción sinusoidal	Busulfan, Oxaliplatino	Dilatación sinusoidal y congestión, oclusión de vénulas centrales, fibrosis perisinusoidal
Adenoma hepático	Contraceptivos orales	Hepatocitos de apariencia normal, dispuestos en “hojas” sin características de malignidad, aunque con tendencia a ser más grandes que los hepatocitos normales. Su citoplasma a menudo contiene grasa o glucógeno.

**Tabla 2. Patrones clínico-patológicos de hepatotoxicidad**

Como hemos comentado anteriormente, el tipo de lesión hepática se clasifica en función de la R en hepatocelular, mixta o colestásica. En un análisis reciente del DILIN<sup>52</sup> se identificaron un 54% de casos hepatocelulares, un 23% de colestásicos y un 23% de mixtos, coincidente con lo publicado en 2005 por el Registro Español de Hepatotoxicidad<sup>51</sup> (58% hepatocelulares, 20% colestásicos y 22% mixtos).

La lesión hepatocelular aguda se define como una ALT >5 veces el LSN o una R  $\geq$ 5. En ocasiones coexisten manifestaciones de hipersensibilidad, tales como fiebre, exantema cutáneo o eosinofilia periférica que sugieren alergia farmacológica. Este fenotipo es más frecuente en mujeres jóvenes. Histológicamente pueden encontrarse grados variables de inflamación y necrosis, pero el predominio centrolobulillar de las lesiones y la presencia de un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos sugieren una etiología tóxica<sup>11</sup>.

## Capítulo I: Introducción

La lesión colestásica aguda se define como una FA >2 veces el LSN o una R <2, y se clasifica en dos subtipos: colestasis pura, “blanda” o canalicular y hepatitis aguda colestásica o hepatocanalicular. La probabilidad de un fenotipo colestásico se incrementa con la edad avanzada y es más frecuente en varones. Su presentación habitual es con ictericia y prurito. La variedad canalicular se caracteriza por un incremento en la bilirrubina conjugada, FA y G-glutamyl transpeptidasa (GGT) con alteración mínima o nula de las transaminasas. Desde el punto de vista histológico presenta una colestasis hepatocitaria y canalículos biliares dilatados con trombos de bilis, sin evidencia de necrosis o inflamación, y el curso es benigno con recuperación completa y sin secuelas. Este tipo de lesión es característica de los anticonceptivos y esteroides anabolizantes. En el daño hepatocanalicular puede existir dolor abdominal y fiebre que simula la obstrucción biliar aguda, y con frecuencia manifestaciones asociadas de hipersensibilidad. Histológicamente puede evidenciarse una inflamación portal y ductal y necrosis hepatocitaria junto a marcada colestasis de predominio centrolobulillar. Entre los fármacos implicados en este subtipo se encuentra la amoxicilina-clavulánico, los macrólidos y las fenotiazinas. En algunos casos puede instaurarse un síndrome de desaparición de los conductos biliares, con colestasis persistente e incluso cirrosis biliar, siendo el fármaco prototipo la clorpromazina<sup>11,61</sup>.

Se emplea el término de daño hepático mixto cuando las alteraciones clínicas y de laboratorio se sitúan en un rango intermedio entre las de tipo hepatocelular y colestásico (R entre 2 y 5). En este tipo de lesión, son más frecuentes las manifestaciones de alergia farmacológica. Casi todos los fármacos que inducen hepatitis colestásica pueden causar asimismo una lesión mixta<sup>11</sup>.

En cuanto a la presencia de manifestaciones extrahepáticas en casos de DILI, en ocasiones se ha observado asociación con lesiones en la piel, el riñón y el páncreas. En el

reciente análisis prospectivo publicado por el DILIN<sup>52</sup> describen a la azitromicina y lamotrigina como los dos fármacos que producen reacciones cutáneas severas de forma más frecuente, un 11 y 22% respectivamente. Recogen nueve casos de reacciones cutáneas severas (1% de la cohorte total), seis de ellas con características de Síndrome de Stevens-Johnson y tres con características de necrolisis epidérmica tóxica; en los cuales la mortalidad alcanzó una tasa del 44%, concordante con la mortalidad descrita en otras series en este tipo de reacciones severas.

En cuanto a la cronicidad del daño hepático, en la primera Conferencia Internacional de Consenso<sup>62</sup> se recomendó establecer un caso como crónico cuando se mantenía la alteración más de 3 meses en el daño hepatocelular y más de 6 meses en el colestásico y mixto. Sin embargo, un reciente estudio prospectivo de historia natural indica que hasta un 8% de los casos persisten con alteración analítica durante el primer año de seguimiento<sup>63</sup> y este punto de corte temporal se considera actualmente en los consensos el más adecuado para distinguir los pacientes crónicos de aquellos que tienen una resolución prolongada (más de 3 meses en casos hepatocelulares, y más de seis en casos colestásicos y mixtos), independientemente de su fenotipo de lesión<sup>7</sup>. Por otro lado, una elevación de bilirrubina total ( $>2.8 \times \text{LSN}$ ) y de FA ( $>1.1 \times \text{LSN}$ ) que se mantiene más de 2 meses desde el inicio del cuadro es altamente predictivo de cronicidad en hepatotoxicidad<sup>63</sup>.

### 7. Diagnóstico

El principal obstáculo para la caracterización de las reacciones hepatotóxicas es la ausencia de marcadores clínicos, biológicos o anatomopatológicos específicos de toxicidad hepática. Esto conlleva demoras en el diagnóstico de esta variedad de



## Capítulo I: Introducción

enfermedad hepática, ya que se basa, aún en la actualidad, en el descarte de otras causas específicas de hepatopatía<sup>2</sup>.

En la práctica clínica el proceso de atribución de causalidad se sustenta en la sospecha de hepatotoxicidad junto con la pertinente exclusión de causas específicas (tabla 3).

Enfermedades	Test/características clínicas
Hepatitis virales	Serología viral: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM anti-VHA</li> <li>• IgM anti-HBc</li> <li>• Anti-VHC, RNA-VHC (RT-PCR)</li> <li>• IgM-CMV</li> <li>• IgM-VEB</li> <li>• VHE (IgM, PCR)</li> </ul>
Hepatitis bacterianas	Serología bacteriana: si fiebre persistente, diarrea ( <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>listeria</i> , <i>Coxiella</i> )
Sífilis secundaria	Serología sífilis, FA muy elevada
Hepatopatía alcohólica	AST/ALT>2, VCM y GGT incrementados
Hepatitis autoinmune Colangitis biliar primaria	Autoanticuerpos (ANA, ANCA, AMA, ASMA, anti-LKM1)
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina, cobre en orina de 24 horas
Déficit de alfa-1antitripsina	Alfa-1 Antitripsina
Hemocromatosis	Saturación de transferrina (en daño hepatocelular anictérico)
Hepatitis isquémica Hepatopatía congestiva	Hipotensión, shock, insuficiencia cardíaca Enfermedad vascular, ancianos
Obstrucción biliar	Técnicas de imagen: radiológicas/endoscópicas Ecografía abdominal, TC, colangiorresonancia, CPRE
Abreviaturas: Anti-VHA, anticuerpo virus hepatitis A; Anti-HBc, anticuerpo hepatitis B core; Anti-VHC, anticuerpo hepatitis C; VHE, virus hepatitis E; anti-LKM-1, hígado-riñón anticuerpo microsomal tipo1; AMA, anticuerpo antimitocondrial; ANA, anticuerpo antinuclear; ANCA, anticuerpo antineutrófilo citoplasmático; ASMA, anticuerpo antimúsculo liso; CMV, citomegalovirus; VEB, virus Epstein-Barr; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; TC, tomografía computarizada; VCM, volumen corpuscular medio; GGT, gamma-glutamyl transpeptidasa	

**Tabla 3. Principales causas de enfermedad hepática a excluir antes de considerar un diagnóstico de hepatotoxicidad**

## Capítulo I: Introducción

El elemento clave es un alto grado de sospecha de que cualquier enfermedad hepática puede estar relacionada con la exposición a fármacos, seguidos de la minuciosa búsqueda de exposición a tóxicos, una secuencia temporal compatible, y la cuidadosa exclusión de causas específicas de enfermedad hepática. Entre los criterios favorables al diagnóstico de hepatotoxicidad se encuentran la identificación de manifestaciones de hipersensibilidad, y la demostración de una rápida mejoría clínico-biológica tras la retirada de los fármacos. El patrón oro para el diagnóstico de hepatotoxicidad es la demostración de una recrudescencia de las alteraciones clínico-biológicas tras la reexposición al agente causal. Sin embargo, por razones éticas tal práctica no está justificada salvo en circunstancias excepcionales<sup>2,11</sup>.

La anamnesis farmacológica debe ser exhaustiva, incluyendo posibles fármacos o medicinas alternativas proporcionadas por amigos o vecinos o consumo de drogas de abuso. El siguiente paso es determinar la duración del tratamiento con el agente sospechoso. El periodo de tiempo entre el inicio del tratamiento y el comienzo del daño hepático (latencia) es muy variable. En ciertos casos la imputabilidad del medicamento es particularmente difícil debido a que hay un retraso considerable entre su interrupción y la aparición de la enfermedad hepática<sup>2,11</sup>.

Aunque prácticamente cualquier fármaco comercializado ha sido involucrado en incidencias de hepatotoxicidad, el potencial de producir lesión hepática no es, obviamente, el mismo para todos ellos<sup>2,11</sup>. Además, el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) y la Librería Nacional de Medicina han lanzado una herramienta gratuita online denominada Livertox (<http://www.livertox.nih.gov/>), que contiene información detallada de más de 600 agentes y se actualiza de forma periódica.

## Capítulo I: Introducción

La presencia de manifestaciones extrahepáticas asociadas tales como lesiones cutáneas (exantema, síndrome de Steven-Johnson o de Lyell), fiebre, manifestaciones hematológicas (eosinofilia, granulocitopenia, trombopenia o anemia hemolítica) y afectación de otros órganos (riñón, páncreas), son fuertemente sugestivas de hipersensibilidad a fármacos como causa de la lesión hepática. No obstante, dado que estos signos ocurren en una minoría de casos de hepatotoxicidad (un 23% en el Registro Español de Hepatotoxicidad) su sensibilidad es muy baja. Es importante conocer que las manifestaciones de alergia no aparecen de forma consistente, incluso con un mismo agente. Finalmente, en algunos casos faltan las típicas manifestaciones de alergia, pero la presencia de autoanticuerpos circulantes proporciona evidencias a favor de una respuesta inmune<sup>2,11</sup>.

Un error conceptual común es la creencia de que el diagnóstico de enfermedad hepática tóxica requiere examinar un espécimen de biopsia hepática. En realidad, no existen manifestaciones histológicas que puedan ser consideradas absolutamente específicas de hepatotoxicidad, y, en consecuencia, no debe practicarse una biopsia hepática de forma rutinaria con esta indicación. La biopsia hepática es especialmente útil cuando otro diagnóstico es posible, para determinar el patrón de lesión con fármacos anteriormente no implicados en hepatotoxicidad, y para caracterizar el substrato de lesión en formas crónicas o infrecuentes; con mucha frecuencia para ayudar a distinguir entre DILI y hepatitis autoinmune<sup>2,11</sup>.

En 2010 se publicó un compendio de datos mínimos requeridos para el diagnóstico de DILI. Estos son: sexo, edad, raza, comorbilidades (particularmente sepsis, fallo cardíaco, episodios de hipotensión, anestesia general reciente, nutrición parenteral o cáncer), presencia de reexposición y el tiempo, antecedentes de reacciones con otros fármacos (para evaluar posible reactividad cruzada), antecedentes de enfermedades

## Capítulo I: Introducción

hepáticas (hepatopatía crónica viral, esteatohepatitis no alcohólica, hemocromatosis, hepatopatía alcohólica, colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria (CBP), hepatocarcinoma), historia de abuso de alcohol, tiempo de exposición (fechas de inicio y fin de tratamiento), síntomas y signos del paciente (como astenia, debilidad, dolor abdominal, náuseas, coluria, ictericia, prurito, fiebre o rash) junto al momento de instauración, exploración física (fiebre, rash, hepatomegalia, signos de hepatopatía crónica), lista completa de fármacos y HDS (con especial atención a los iniciados 6 meses antes del cuadro), resultados analíticos (del día con la primera alteración analítica y sucesivas, con perfil hepático y recuento de eosinófilos al inicio), serología de hepatitis viral (Anti-VHA IgM, HBsAg, anti-HBc, anti-HVC, RNA-VHC), marcadores de autoinmunidad (ANA, antimúsculo liso (ASMA), niveles de IgG), pruebas de imagen (ecografía abdominal con o sin doppler, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RNM) con o sin colangiografía), descripción de biopsia hepática si se realiza, seguimiento analítico evolutivo y resultado clínico (resolución, trasplante o muerte, y el tiempo de cada uno)<sup>64</sup>.

El diagnóstico diferencial para el daño agudo hepatocelular incluye la hepatitis aguda viral, hepatitis autoinmune, daño isquémico agudo, síndrome de Budd-Chiari agudo y la enfermedad de Wilson. La hepatitis aguda C y E pueden enmascararse como un episodio de DILI. Los anticuerpos para el VHC pueden ser inicialmente negativos, por lo que se recomienda solicitar RNA-VHC. Igualmente debe solicitarse IgM VHE y RNA-VHE si existe una alta sospecha por razones epidemiológicas. Si el paciente presenta otras manifestaciones sistémicas acompañantes como linfadenopatías, rash o linfocitos atípicos, debe descartarse infección aguda por citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB) y virus herpes simple (VHS). La hepatitis autoinmune (HAI) debe considerarse como diagnóstico diferencial en todos los casos de DILI, además es bien

## Capítulo I: Introducción

sabido que ciertos fármacos presentan una alta predisposición a causar hepatitis autoinmune inducida por fármacos (DI-HAI), como comentaremos más adelante. Aunque raro, también debe descartarse la enfermedad de Wilson con la determinación de ceruloplasmina sérica, particularmente en pacientes menores de 40 años. Por último, el síndrome de Budd-Chiari puede simular un DILI y debe ser considerado, especialmente si existe hepatomegalia dolorosa y/o ascitis evidente<sup>3</sup>.

En cuanto al diagnóstico diferencial para el daño colestásico, este debe incluir las etiologías extrahepáticas como la coledocolitiasis o procesos tumorales, que pueden descartarse mediante pruebas de imagen. Sin embargo, varias etiologías intrahepáticas pueden simular DILI y deben ser excluidas mediante una cuidadosa historia clínica y exploración física (sepsis, nutrición parenteral total, fallo cardíaco), tests serológicos (anticuerpos antimitocondriales (AMA) para descartar CBP) y pruebas de imagen (procesos infiltrativos o colangitis esclerosante)<sup>3</sup>.

La carencia de herramientas diagnósticas específicas ha tratado de suplirse con algunos instrumentos diagnósticos que integran toda la información disponible para evaluar de forma probabilística la causalidad de un medicamento o tóxico, con el inconveniente de que no pueden ser comparados con una escala de referencia. De entre ellos, la escala diagnóstica de CIOMS/RUCAM es la más ampliamente utilizada (figura 3).

## Capítulo I: Introducción

CRITERIO						
Patrón enzimático	Hepatocelular			Colestásico		
Exposición	Inicial	Subsecuente	PUNTOS	Inicial	Subsecuente	PUNTOS
Tiempo (días) desde el inicio del fármaco	5-90	1-15	+2	5-90	1-90	+2
	<5 o >90	>15	+1	<5 o >90	>90	+1
Tiempo (días) desde que suspendió el fármaco	≤15	≤15	+1	≤30	≤30	+1
Curso	Diferencia entre valor máximo de ALT y límite superior normal			Diferencia entre valor máximo de FA y límite superior normal		
Posterior a suspender el fármaco	Disminución ≥50% en 8 días		+3	Disminución ≥50% en <180 días		+2
	Disminución ≥50% en 30 días		+2	Disminución <50% en <180 días		+1
	Disminución ≥50% en >30 días		0	Persistencia, incremento o no se tienen datos		0
	Disminución <50% en >30 días		-2			
Factor de riesgo	Consumo positivo de etanol		+1	Consumo de etanol o embarazo		+1
	Consumo negativo de etanol		0	Consumo de etanol o embarazo negativos		0
Edad	≥ 55 años		+1	≥ 55 años		+1
	< 55 años		0	< 55 años		0
Otros fármacos	Ninguno o se desconoce		0	Ninguno o se desconoce		0
	Fármaco con contribución sugestiva		-1	Fármaco con contribución sugestiva		-1
	Hepatotoxina conocida con contribución sugestiva		-2	Hepatotoxina conocida con contribución sugestiva		-2
	Fármaco con evidencia de contribución		-3	Fármaco con evidencia de contribución		-3
Otras causas	Se descartan todas del grupo I y II*		+2	Se descartan todas del grupo I y II*		+2
	Se descartan todas del grupo I		+1	Se descartan todas del grupo I		+1
	Se descartan 4-5 del grupo I		0	Se descartan 4-5 del grupo I		0
	Se descartan <4 del grupo I		-2	Se descartan <4 del grupo I		-2
	Causa no farmacológica altamente probable		-3	Causa no farmacológica altamente probable		-3
Información previa	Reacción en la etiqueta del producto		+2	Reacción en la etiqueta del producto		+2
	Reacción publicada, no en la etiqueta		+1	Reacción publicada, no en la etiqueta		+1
	Reacción desconocida		0	Reacción desconocida		0
Reinicio del fármaco	Positivo		+3	Positivo		+3
	Compatible		+1	Compatible		+1
	Negativo		-2	Negativo		-2
	No interpretable o no realizado		0	No interpretable o no realizado		0
*Causas grupo I (VHA, VHB, VHC, obstrucción biliar, hepatitis aguda alcohólica, hipotensión reciente) y grupo II (otra patología subyacente, CMV, VEB, VHS)						
Interpretación de la puntuación: Altamente probable >8; Probable 6 a 8; Posible 3 a 5; Improbable 1 a 3; se excluye <0.						

**Figura 3. Evaluación de Causalidad de un fármaco en caso de Daño Hepático Agudo (escala de CIOMS).** Adaptado de Danan G, Benichou C. J Clin Epidemiol. England; 1993: 1323-30.

La aplicación de esta escala da una puntuación sumada total que va de -10 a +14, donde altas puntuaciones indican mayor probabilidad de DILI. Estas se agrupan en varias categorías: excluido (≤0 puntos), improbable (1-2 puntos), posible (3-5 puntos), probable

## Capítulo I: Introducción

(6-8 puntos) y muy probable (>8 puntos). Este sistema está dividido en daño hepatocelular versus daño colestásico y mixto. Los puntos se suman o restan en base al tiempo de exposición y la mejoría del perfil hepático, los factores de riesgo de DILI, la comedicación, los diagnósticos concomitantes, y la información sobre reexposición<sup>2,7,65</sup>.

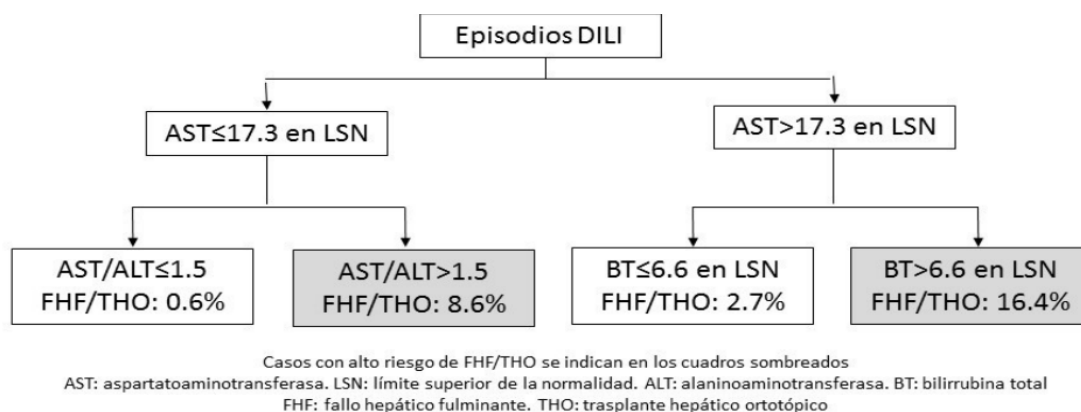
Sin embargo, esta escala presenta ciertas limitaciones: cuando no hay datos de reexposición al fármaco o de interrupción de tratamiento, cuando hay una exposición concomitante a otros fármacos potencialmente hepatotóxicos, cuando hay factores de riesgo para DILI no recogidos en el algoritmo, y cuando un fármaco produce típicamente un DILI retardado<sup>7,66</sup>. Un estudio de 2010 que comparaba la concordancia entre la escala de CIOMS y el sistema de puntuación de DILIN, basado en una opinión de un consenso de expertos, mostró una concordancia modesta ( $r=0.45$ ,  $p<0.05$ )<sup>67</sup>. Aún con todas estas limitaciones, puede ser un complemento a la valoración clínica, sobre todo a los clínicos no acostumbrados a ver casos de DILI de forma habitual.

En los últimos años se ha venido desarrollando una búsqueda de biomarcadores mecanísticos y diagnósticos, pero ésta es aún incipiente. Están en proceso de exploración en hepatotoxicidad tres tecnologías, la metabolómica, la transcriptómica y la proteómica, con la finalidad de descubrir biomarcadores más precoces, sensibles y específicos que la ALT, basándose en el hecho de que el hígado libera alguna clase de señal antes de que ocurra lesión hepática manifiesta, como los recientemente identificados DAMPs. Los test de proliferación linfocitaria al exponer suero de pacientes afectados al fármaco, no han conseguido estandarización suficiente para ser incorporados a la práctica clínica. Muy recientemente un nuevo test in vitro, exponiendo al fármaco sospechoso a monocitos modificados con fenotipo de hepatocitos del paciente y midiendo la citotoxicidad ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad, pero requiere aún validación<sup>68</sup>. Los test genéticos basados en alelos HLA de riesgo por su alto valor predictivo negativo (su

ausencia disminuye la probabilidad de hepatotoxicidad), podrían ser usados con finalidad de excluir el diagnóstico de DILI si se carece de los mismos o señalar a un fármaco determinado en casos de comedicación<sup>69</sup>. No obstante, este abordaje es inaccesible por el momento en la mayoría de los escenarios clínicos.

### 8. Tratamiento

La piedra angular del tratamiento del DILI es la discontinuación del fármaco causante; ya que, actualmente, no hay aprobado un antídoto para el FHA debido a DILI idiosincrásico. La hospitalización es aconsejable para aquellos pacientes con sospecha de DILI que muestren un fenotipo de mayor riesgo de evolución fulminante (lesión hepatocelular con ictericia), aquellos con ictericia franca y/o con manifestaciones de hipersensibilidad prominente y los que presentan afectación de otros órganos. Un nuevo algoritmo que utiliza la AST, ALT y BT al inicio del cuadro ha mostrado una elevada sensibilidad y especificidad para predecir evolución fulminante (figura 4); mostrando que un nivel de  $AST > 17.3 \times LSN$ ,  $BT > 6.6 \times LSN$  y  $AST/ALT > 1.5 \times LSN$  identificó pacientes que desarrollaron FHA/trasplante hepático con especificidad del 82% y sensibilidad del 80%<sup>59</sup>.



**Figura 4. Algoritmo para estimar el riesgo de fallo hepático fulminante/trasplante al inicio del episodio de hepatotoxicidad.** Adaptado de Robles-Díaz M et al. *Gastroenterology* 2014; 147(1): 109-18.e5



## Capítulo I: Introducción

Los pacientes con criterios de FHA en progresión deben ser trasladados a un centro de trasplante; con unos resultados, en términos de supervivencia, superponibles a los obtenidos con otras indicaciones.

El prurito puede ser una manifestación prominente en casos de colestasis, debiendo emplearse, como primera alternativa resinas de intercambio (resincolestiramina) y la rifampicina como segunda línea de tratamiento<sup>11</sup>. El AUDC parece ser beneficioso en casos de colestasis prolongada y ductopenia, según se ha comunicado en estudios no controlados<sup>70</sup>.

El tratamiento corticoideo se ha propuesto como tratamiento en el seno del FHA, pero existe poca evidencia que lo apoye y no se han realizado ensayos clínicos controlados<sup>3</sup>.

Se ha realizado un ensayo clínico con N-Acetilcisteína (NAC) aleatorizado y controlado con placebo para episodios de FHA no relacionados con el paracetamol, donde se incluían casos de DILI en uno de los subgrupos. El objetivo primario (mejoría de la supervivencia) no se alcanzó, pero sí se observó una importante mejoría en la supervivencia libre de trasplante en los pacientes con coma grado I-II, 52% frente al 30% de los tratados con placebo<sup>71</sup>. Sin embargo, aunque en apariencia prometedor, se precisan ensayos clínicos randomizados para su comprobación.

## 9. DILI y autoinmunidad

### 9.1. Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una inflamación hepática generalmente no resuelta de etiología y patogénesis desconocida. Se caracteriza por la presencia de valores elevados de aminotransferasas con cifras de fosfatasa alcalina (FA) normales o mínimamente elevadas, asociación con hipergammaglobulinemia e inmunoglobulina G (IgG) elevada, predominio en sexo femenino, títulos altos de una gran variedad de autoanticuerpos, fondo inmunogenético, buena respuesta a tratamiento inmunosupresor y posible asociación a la presencia de manifestaciones extrahepáticas autoinmunes<sup>72</sup>. Desde el punto de vista histológico, es característica la hepatitis de interfase y la infiltración por células plasmáticas, aunque su ausencia no excluye la patología<sup>72</sup>.

El diagnóstico requiere de la presencia de características clínicas y analíticas referidas y la exclusión de otras causas que originen hepatopatía crónica o cirrosis. En 1999, un grupo internacional desarrolló una escala para el diagnóstico de la HAI<sup>73</sup>, posteriormente revisado y publicado en la guía de práctica clínica de la AASLD<sup>72</sup>(tabla 4).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA HAI SEGÚN EL GRUPO INTERNACIONAL SOBRE LA HAI SEGÚN PUNTUACIÓN					
ACUMULATIVA: EN PRETRATAMIENTO: >15 HAI CIERTA; 10-15 HAI PROBABLE					
POSTRATAMIENTO: >17 HAI CIERTA; 12-17 HAI PROBABLE. <10 HAI IMPROBABLE					
Características	Factor	Presentes	Características	Factor	Presentes
Sexo	Mujer	+2	Fármacos hepatotóxicos	No	+1
FA/AST	>3	-2	Alcohol	<25 g/día	+2
	<1.5	+2		>60 g/día	-2
γGlobulina o IgG (veces límite superior valor de referencia)	1.2-2.0	+2	Otras enfermedades autoinmunes no hepáticas	Presentes	+2
	1.0-1.5	+1	Otros autoanticuerpos	Presentes	+2
	<1.0	0	Histopatología	Hepatitis interfase	+3
ANA, SMA, antiLKM	>1:80	+3		Células plasmáticas	+1
	1:80	+2		Rosetas	+1
	1:40	+1		Nada de lo anterior	-5
	<1:40	0		Cambios biliares	-3
				Hallazgos atípicos	-3
AMA	Positivo	-4	HLA	DR3 o DR4	+1
Marcadores virales	Positivo	-3	Respuesta a tratamiento	Remisión	+2
	Negativo	+3		Remisión y recidiva	+3
Fármacos hepatotóxicos	Sí	-4			

## Capítulo I: Introducción

**Tabla 4. Score revisado del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.** Adaptado de Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. *Hepatology* 2010; 51(6): 2193-213.

En 2008 se propuso un score simplificado para facilitar su aplicación clínica, la cual se basa en la presencia y título de autoanticuerpos por inmunofluorescencia indirecta, la concentración de IgG, las características histológicas (compatibles o típicas) y la ausencia de marcadores virales (tabla 5)<sup>74</sup>.

HAI	Valor	Puntuación
ANA o AML+	$\geq 1:40$	+1
ANA o AML+	$\geq 1:80$	+2
AntiLKM+	$\geq 1:40$	+2
Anti SLA+	Positivo	+2
IgG	Límite superior de lo normal	+1
	$>1.1$ límite de lo normal	+2
Histología	Compatible	+1
	Típica	+2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	0
	No	+2
>6 puntos: Hepatitis autoinmune probable <7 puntos: Hepatitis autoinmune definitiva Máximo valor por anticuerpos: 2 puntos		

**Tabla 5. Score simplificado para el diagnóstico de Hepatitis Autoinmune.** Adaptado de

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. *Hepatology* 2008; 48(1): 169-76.

Los títulos de autoanticuerpos y su especificidad pueden variar durante el curso de la enfermedad, y los individuos seronegativos al diagnóstico (entre un 9-17%) pueden expresarlos más tarde durante la evolución. En los adultos, estos títulos se correlacionan sólo discretamente con la actividad de la enfermedad, el curso clínico y la respuesta al tratamiento; por lo que no precisan ser monitorizados regularmente a menos que aparezca un cambio significativo en el fenotipo clínico<sup>75</sup>.

Tanto los títulos de anticuerpos anti-músculo liso (AML) como los de anticuerpos antinucleares (ANA) tienden a disminuir e incluso desaparecer durante el tratamiento

## Capítulo I: Introducción

inmunosupresor en la mayoría de los pacientes con HAI tipo 1; aunque ni el título al diagnóstico ni las fluctuaciones durante el tratamiento predicen el curso de la enfermedad<sup>76</sup>.

Se han descrito múltiples asociaciones genéticas con la HAI en diferentes grupos étnicos, siendo la principal asociación con los alelos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad; en concreto con los alelos DRB1\*03:01 y DRB1\*04:01, que codifican al HLA-DR3 y DR4, respectivamente<sup>77</sup>. Se ha estudiado la relación de los mismos con la predisposición a la enfermedad, el fenotipo clínico, la respuesta a tratamiento y la evolución. Los pacientes con DRB1\*03 son más jóvenes en el momento del debut que los que tienen DRB\*04, y responden peor al tratamiento esteroideo. Este último suele presentarse en mujeres con alta frecuencia de padecer otras enfermedades autoinmunes concomitantes. En un estudio realizado por Czaja et al en 2006 en pacientes norteamericanos diagnosticados de HAI, se puso de manifiesto que los pacientes con ambos alelos positivos presentaban características clínicas y respuesta al tratamiento similares a aquellos que poseían uno de los dos alelos o ninguno. En aquellos con fenotipo mixto, la presencia de alelos diferentes a DRB\*04:01 era lo que confería la variabilidad clínica al grupo<sup>78</sup>.

El tratamiento está indicado de forma absoluta en las siguientes situaciones<sup>72</sup>:

- Valores AST  $\geq 10$  veces el LSN
- Valores AST  $\geq 5$  veces el LSN y gammaglobulina  $> 2$  veces el LSN
- Necrosis en puentes o necrosis multiacinar en el estudio histológico
- Síntomas incapacitantes

Dicho tratamiento debe instituirse con prednisona (30 mg diarios al inicio, 20 mg en la segunda semana y 15 mg en la tercera y cuarta semana; manteniendo 10 mg hasta conseguir los objetivos terapéuticos) en combinación con azatioprina (50 mg diarios o 1-2 mg/kg peso) o bien una dosis más alta de prednisona sola. El objetivo de la terapia es la remisión, considerándose la misma como la desaparición de los síntomas, normalización de transaminasas, bilirrubina y niveles de gammaglobulinas, tejido hepático normal o cirrosis inactiva<sup>72</sup>.

### 9.2. Hepatitis autoinmune inducida por fármacos

Aunque la etiología de la HAI es incierta, la enfermedad puede ser desencadenada en personas susceptibles por un factor externo, como virus, fármacos o productos de herboristería. Cabe destacar la existencia de numerosos estudios que asocian los fármacos como un factor precipitante en algunos pacientes<sup>72,79-81</sup>. Varios fármacos se han identificado como causantes de HAI, ya que esta persiste tras la suspensión de los mismos, lo que sugiere que desencadenan una verdadera autoinmunidad. Entre los más destacados se encuentra la nitrofurantoína, minociclina, clometacina, oxifenisatina y alfa-metildopa<sup>75,80</sup>.

El patrón hepatocelular es el característico del DI-HAI, pero el DILI puede presentarse como un daño hepático colestásico o mixto con manifestaciones de autoinmunidad asociadas.

El daño colestásico en su conjunto tiene mejor pronóstico que el hepatocelular. Numerosos fármacos, preparados de hierbas y componentes ilegales han sido descritos como inductores de este tipo de daño hepático; siendo en la mayoría de los casos por un mecanismo idiosincrásico. Entre los principales fármacos se encuentran: alopurinol,

## Capítulo I: Introducción

amoxicilina-ácido clavulánico, carbamazepina, captopril, nitrofurantoína, azatioprina y clindamicina, entre otros muchos<sup>82</sup>.

La frecuencia de HAI despertada por fármacos entre los pacientes con hallazgos clásicos de hepatitis autoinmune varía entre el 9-17%, según la series consultadas<sup>79,83</sup>. Björnsson et al<sup>84</sup>, en una serie de 261 pacientes con HAI, encontraron un 9,2% de ellos (24 pacientes) inducidos por fármacos (11 por minociclina, 11 por nitrofurantoína, 1 por cefalexina y el restante, por progesterona). En el análisis comparativo destacaba un menor porcentaje de pacientes que precisó esteroides más azatioprina en el grupo de HAI inducida por fármacos (57% frente a 86%,  $p=0.0024$ ), con mayor tasa de éxito en la retirada del tratamiento inmunosupresor (100% frente a 35%,  $p<0.0001$ ) y valores analíticos (ALT, AST, FA, BT) más elevados, aunque sin alcanzar la significación estadística, a excepción de la FA.

Un estudio francés de 2007<sup>85</sup> analizó la presencia de una potencial causa farmacológica en una serie consecutiva de 65 pacientes con HAI, e identificaron que el 12% de los mismos eran inducidos por un fármaco. En un análisis similar realizado en España se identificó un 17% de los pacientes como DI-HAI<sup>80</sup>.

Licata et al<sup>86</sup> han realizado recientemente un estudio retrospectivo de los pacientes valorados en su unidad, identificando 136 casos de DILI, de los cuales 12 (8,8%) fueron considerados DI-HAI. Todos fueron tratados con esteroides y alcanzaron la remisión tras 6 meses en 10 de los casos (83%).

Asimismo, un grupo turco<sup>87</sup> ha revisado de forma retrospectiva sus casos de DILI en seguimiento durante 6 años, identificando 87 pacientes, de los cuales, 5 de ellos (6%) cumplían criterios de DI-HAI. En dos de los casos, el fármaco implicado fue una estatina (atorvastatina). En comparación con los casos DILI presentaban mayor porcentaje de sexo

femenino, con valor de BT más elevada al inicio y de ALT más baja, aunque sin alcanzar la significación estadística. Todos fueron tratados con AUDC y dos de ellos con esteroides, alcanzándose la remisión en el 100% de los casos.

En un reciente estudio japonés<sup>88</sup> se identificó un 13,4% de pacientes como DI-HAI dentro de una cohorte retrospectiva de pacientes diagnosticados de HAI, de los cuales, 4 casos fueron desencadenados por nitrofurantoína y otros 4 por estatinas. En cuanto a las características fenotípicas, el grupo de DI-HAI frente al de HAI presentaba mayor porcentaje de casos de sexo femenino, valores más altos de BT, ALT y FA al inicio, menor porcentaje de cirrosis en la histología y mayor porcentaje de remisión; aunque todo ello sin alcanzar la significación estadística.

Alla et al<sup>81</sup>, en 2006, publicaron tres casos de HAI desencadenados por estatinas, 2 de ellos varones y una mujer, con un periodo de latencia de 4 meses desde el inicio del tratamiento. En dos de ellos se encontró HLA-DR4 positivo, y grado de fibrosis en el estudio histológico  $\geq$ F3 según la escala Metavir<sup>89</sup>.

Debido a la falta de características patognomónicas y la ausencia de criterios diagnósticos específicos, no hay un consenso en la terminología adecuada para definir estos patrones clínicos de DILI. Recientemente, Castiella et al<sup>80</sup> revisaron las definiciones propuestas en 2011 por Norman y Schramm<sup>90</sup> sobre la relación entre DILI y HAI, estableciendo las siguientes entidades clínicas:

- HAI con DILI:
  - Pacientes con HAI conocida.
  - HAI quiescente: el fármaco puede actuar como desencadenante de un nuevo brote.

## Capítulo I: Introducción

- HAI bajo tratamiento inmunosupresor o con esteroides: reactivación de una HAI conocida tras la introducción de un nuevo fármaco.
- A menudo se evidencia fibrosis avanzada en el estudio histológico hepático.
- DI-HAI:
  - Pacientes con bajo grado de la enfermedad no diagnosticada previamente o con predisposición para la misma.
  - El fármaco produce una reacción inmune que conduce a un proceso crónico:
    - Perpetuando la HAI
    - Necesidad permanente de inmunosupresión
  - Habitualmente asociado de forma típica a HLA-DR.
- DILI-inmunomediado (IM-DILI):
  - Fiebre, eosinofilia, linfadenopatía, rash.
  - Indistinguible de una verdadera HAI: inmunosupresión obligatoria.
  - Frecuentemente remisión espontánea tras la suspensión del fármaco.
  - Normalmente presentan respuesta completa al tratamiento y remisión sostenida sin recaída.
  - Es el proceso inmune más frecuente en el hígado atribuible a fármacos.
- Tipo autoinmunidad mixto:



## Capítulo I: Introducción

- Pacientes con características clínicas mixtas entre DI-HAI e IM-DILI.
- Respuesta completa a tratamiento inmunosupresor, pero con evolución crónica tras retirada.
- Pacientes bajo tratamiento inmunosupresor por otra patología autoinmune.  
La discontinuación del tratamiento inmunosupresor no es posible, por lo que la remisión no puede ser evaluada.
- DILI con autoanticuerpos positivos (AAC+):
  - Pacientes con autoanticuerpos positivos.
  - La probabilidad de desarrollar una enfermedad hepática inducida por fármacos aumenta en el segundo episodio, independientemente del agente causal.

Es todo un reto distinguir una HAI latente despertada por un fármaco de un DI-HAI. Esta distinción no es útil ni factible en la mayoría de los casos, debido a la ausencia de características útiles específicas; teniendo la valoración clínica un papel fundamental en el diagnóstico.

Por este motivo, Suzuki y cols publicaron en 2011 un artículo sobre el uso de la biopsia hepática en la discriminación de HAI vs DILI<sup>91</sup>. Realizaron una evolución histológica a ciegas, por 4 hepato-patólogos experimentados, de 28 casos de HAI y 35 casos de DILI bien documentados. Concluyen que no existe un hallazgo que sea indicativo de una u otra entidad, pero la combinación de distintos hallazgos, como el tipo de células inflamatorias en distintas áreas, la severidad del daño/inflamación y la

## Capítulo I: Introducción

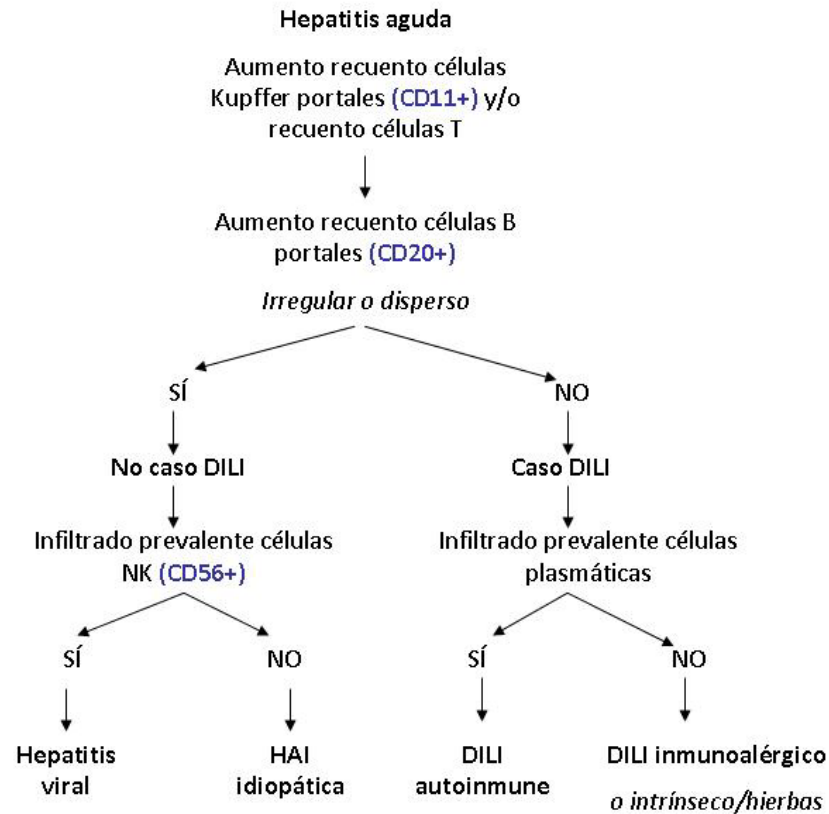
presencia de colestasis; puede ser muy útil a la hora de diferenciar entre ambas. En la figura 5 se recogen dichas características.

Hallazgos histológicos	Favorecen	
	HAI	DILI
Inflamación portal severa ( $\geq$ grado 2)	*	
Linfocitos intra-acinares prominentes		*h
Eosinófilos intra-acinares prominentes	*	
Colestasis canalicular		*h, *c
Células plasmáticas portales prominentes	*	
Formación de rosetas	*	
Cualquier nivel de fibrosis ( $\geq$ grado 1)	*	
Neutrófilos portales prominentes		*c
Hepatocelular colestasis		*c
Necrosis focal severa ( $\geq$ grado 4)	*	

**Figura 5. Hallazgos histológicos como ayuda en la diferenciación entre HAI y DILI.**

Abreviaturas: HAI (hepatitis autoinmune), DILI (drug-induced liver injury), h (hepatocelular), c (colestásico). Adaptado de Suzuki et al. *Hepatology* 2011; **54**(3): 931-9.

En este mismo sentido, Foureau et al<sup>92</sup> publicaron un análisis comparativo del infiltrado leucocitario portal en casos de DILI agudo (tanto inmunomediado como DI-HAI), de HAI idiopática y de hepatitis viral. Observaron como todas las biopsias mostraron numerosas células T CD8+ y macrófagos. Los casos DILI tenían significativamente menos linfocitos B que los casos HAI y las hepatitis virales. La presencia de células plasmáticas se asoció más fuertemente con HAI y DI-HAI, aunque esta última en menor medida; siendo muy infrecuente en casos de DILI inmunomediado. De igual forma, proponen un algoritmo conceptual para ayudar al diagnóstico diferencial entre estas entidades usando el análisis del infiltrado portal hepático (figura 6).



**Figura 6. Algoritmo conceptual para diagnóstico diferencial entre IM-DILI, DI-HAI, HAI y hepatitis virales.** Abreviaturas: DILI (drug-induced liver injury), NK (natural killer). Adaptado de

Foureau et al. *Clin Exp Immunol* 2015; **180**(1): 40-51.

Recientemente, Hisamochi y cols<sup>93</sup> analizaron 62 casos de DILI con biopsia hepática, separándolos en un grupo con características histológicas similares a la HAI (23 casos) y otro sin ellas (39 casos). Encontraron diferencias significativas en la edad (59 vs 47 años,  $p=0.002$ ), leucocitos (4500 vs 5300  $\mu/L$ ,  $p=0.032$ ), ratio de IgG (1.07 vs 0.69,  $p<0.001$ ), título ANA positivo (12 vs 5 casos,  $p=0.003$ ), duración del tratamiento (143 vs 32 días,  $p<0.001$ ) y la necesidad de tratamiento inmunosupresor (14 vs 4 casos,  $p<0.001$ ). En cuanto al primer grupo, lo subdividen según el curso clínico en recidivantes y no recidivantes (si mantienen niveles de ALT normales tras cuatro años desde la suspensión

## Capítulo I: Introducción

del fármaco), indicando que los recidivantes podrían ser casos de HAI desencadenados por el fármaco.

### 9.3. Colangitis biliar primaria y colangitis autoinmune

La clásicamente denominada cirrosis biliar primaria a la que recientemente se le ha modificado el nombre a Colangitis biliar primaria (CBP) es una hepatopatía colestásica crónica autoinmune que se caracteriza por la predominancia femenina, títulos altos de anticuerpos antimitocondriales (AMAs) y una destrucción granulomatosa inmuno-mediada progresiva de los ductos biliares de pequeño y mediano tamaño intralobulares y septales intrahepáticos, que conduce al desarrollo de una cirrosis<sup>82,94</sup>.

Il'ichenko et al describieron los siguientes tipos de la enfermedad<sup>95</sup>:

- CBP asintomática (10,9%)
- CBP AMA-positiva (clásica) (85,4%). Se caracteriza por las manifestaciones clínicas típicas (prurito, ictericia), además de colestasis analítica y títulos de AMA>1/40
- CBP AMA-negativa (14,6%). Las nuevas tecnologías en la detección del AMA han ido reduciendo significativamente este subgrupo en los últimos años.
- Síndrome de solapamiento CBP-HAI (9,4%)

La CBP AMA-negativa, también denominada como “inmunocolangitis”, colangiopatía autoinmune o colangitis autoinmune (CAI) se considerada una patología con entidad propia. Se define como un cuadro de colestasis hepática crónica autoinmune; que imita clínica, bioquímica e histológicamente a la CBP, pero que carece de los AMA<sup>96,97</sup>. Czaja et al<sup>98</sup> propusieron una definición más amplia, que incluía:

## Capítulo I: Introducción

1. Títulos de ANA o AML positivos y/o hipergammaglobulinemia
2. AMA negativo por inmunofluorescencia
3. Hallazgos bioquímicos y/o histológicos de daño colestásico y hepatocelular
4. Exclusión de otras causas de hepatopatía crónica (viral, metabólica o tóxica)

Aunque actualmente, la colangitis autoinmune no tiene un nicho establecido en el espectro de enfermedades colestásicas y carece de criterios de diagnóstico uniforme; estando su caracterización todavía en evolución<sup>99</sup>. Es una entidad poco frecuente (representa del 5 al 10% de los casos diagnosticados de CBP)<sup>100</sup> de etiopatogenia desconocida.

La diferencia principal entre la CAI y la CBP AMA positiva es su perfil inmunológico. Por definición, la colangitis autoinmune carece de AMA y frecuentemente presenta ANA. La CBP clásica también puede cursar con ANA positivos, pero esto es menos frecuente y los títulos son menos elevados<sup>96</sup>.

Entre otras características diferenciales, ya expuestas; la IgM suele estar menos elevada y la IgG más elevada en la CAI respecto a la CBP clásica<sup>96</sup>. Además, presenta valores más elevados del score de HAI<sup>97</sup>, de AST y de bilirrubina<sup>97,98,101,102</sup>.

Esta patología se encuentra en el espectro de las enfermedades autoinmunes hepáticas entre la CBP y la HAI; situadas estas en los extremos opuestos de la diana inmunológica, el ducto biliar y el hepatocito, respectivamente.

La etiología de la CBP continúa siendo desconocida, aunque se ha descrito la existencia de una predisposición genética (asociación con complejos HLA) junto a otros

## Capítulo I: Introducción

factores precipitantes; entre los que destacan infecciones del tracto urinario, infecciones vaginales en la mujer, tratamiento sustitutivo hormonal, uso de laca de uñas, historia previa de consumo tabáquico y exposición a vertederos de desechos tóxicos<sup>102,103</sup>.

Un reciente estudio<sup>104</sup> ha sugerido la posibilidad de que el paracetamol pueda encontrarse relacionado en la patogénesis de la CBP, tras el hallazgo de la presencia de AMA en pacientes con sobredosis de paracetamol, lo que pone de manifiesto que fármacos electrofílicos podrían modificar el dominio de ácido lipoico del PDC-E2 y romper la tolerancia en individuos genéticamente susceptibles. Esta ruptura de la tolerancia es crucial en el inicio de la CBP.

Además de este hallazgo, existen varios casos publicados en la literatura que ponen de manifiesto que los fármacos pueden desencadenar la cascada de eventos inmunológicos para desarrollar una CBP, pero que en ocasiones no se identifiquen como agentes causales por el largo periodo de latencia entre el tratamiento y el inicio de los síntomas o las alteraciones bioquímicas. Las principales características de estos casos se resumen en la tabla 6<sup>105-109</sup>.

Caso	Sexo/Edad (años)	Fármaco responsable (duración tratamiento)	Valor ALT/AST (en UI/L)	Valor GGT/FA (en UI/L)	Valor BT (en mg/dl)	Autoinmunidad	Histología
1	M/54	Productos de herboristería* (90 días)	835/501	389/876	0.6	ANA 1/640 AMA 1/160 AMA-M2 79U	CBP estadio II Scheuer
2	V/76	Practolol (4 años)	-/12	-/405	1.5	ANA 1/80 AMA 1/80 AML 1/20	Cirrosis avanzada Proliferación ductos biliares y agregados linfocíticos
3	V/57	Practolol (7 meses)	-/15	-/114	3	ANA negativo AMA 1/160	Granulomas epiteloideos e infiltrado linfocítico periductal

## Capítulo I: Introducción

4	M/66	Sulpiride (20 días)	489/419	155/586	1.8	ANA 1/80 AMA 1/640	Dstrucción ductos biliares intraobulares e infiltrado linfocítico
5	V/64	Quimioterápicos (ABVD) (2 meses)	155/127	761/870	0.7	ANA 1/20 AMA 1/640	CBP estadio I Scheuer
6	M/48	Eritromicina (8 días)	249/109	58/336	4.1	AMA 1/160	Fibrosis portal leve Denso infiltrado linfoplasmático periportal
<p><i>*Productos de herboristería: raspberry ketone, gymnema sylvestre, inositol, histidina, lágrimas de Job, hialurónico y vitamina C.</i></p> <p><i>Abreviaturas: M: mujer. V: varón. ALT: alanino-aminotransferasa. AST: aspartato-aminotransferasa. GGT: gammaglutamiltranspeptidasa. FA: fosfatasa alcalina. BT: bilirrubina total. CBP: cirrosis biliar primaria. ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.</i></p>							

**Tabla 6. Principales características de los casos de CBP inducidos por fármacos. Adaptado de:**

*Sohda et al. Intern Med 2005 (caso 1). Brown et al. Br Med J 1978 (casos 2-3). Ohmoto et al.*

*Am J Gastroenterol 1999 (caso 4). Yoneda et al. Intern Med 2008 (caso 5). Lazarczyk et al. Dig*

*Dis Sci 2000 (caso 6).*

Por lo expuesto, cabe plantearse la existencia de una analogía en cuanto a la etiología, entre la HAI y la colangitis autoinmune, pudiendo existir también fármacos como factores precipitantes de esta entidad.



### *Justificación*

La hepatotoxicidad idiosincrásica (DILI) por xenobióticos (fármacos, hierbas o productos de herboristería) es probablemente una de las enfermedades hepáticas más desconcertante y compleja, con múltiples facetas y gran impacto potencial en el desarrollo clínico de los fármacos. Su espectro clínico varía en gravedad y fenotipos de presentación, comprendiendo desde una alteración asintomática del perfil hepático hasta un fallo hepático fulminante y desde una hepatitis aguda a una colestasis, hígado graso o alteraciones vasculares como la enfermedad venooclusiva o la peliosis. Entre los fenotipos atípicos de DILI se está describiendo con creciente frecuencia una variedad denominada hepatitis autoinmune inducida por fármacos. Debido a esta amplísima variedad de presentación clínica y a la carencia de un test diagnóstico específico, el DILI es un común diagnóstico diferencial, y no es posible establecer un diagnóstico definitivo en muchos casos.

Por otra parte, la etiología de la hepatitis autoinmune “idiopática” es aún desconocida, aunque ocasionalmente se han descrito casos que podrían estar desencadenados por virus, fármacos o productos de herboristería. Se desconoce, si en algunos casos, la colangiopatía autoinmune podría también estar desencadenada por medicamentos. Los casos de enfermedad hepática autoinmune relacionados con fármacos suponen actualmente un desafío diagnóstico, al no existir un consenso básico en lo que se refiere a la terminología ni los criterios diferenciales entre esta variedad y la hepatitis autoinmune idiopática. Por otra parte, se carece actualmente de información con respecto

## Capítulo II: Justificación

a la historia natural de esta variedad de DILI “autoinmune” y se desconoce si el tratamiento debería ser diferente al de la hepatitis autoinmune clásica.

### *Hipótesis*

La hepatitis autoinmune inducida por fármacos (DI-HAI) es una entidad aún mal caracterizada y de la que no se dispone de criterios diagnósticos consensuados, aunque en diversos estudios precedentes parece vislumbrarse la existencia de características diferenciales frente al DILI “clásico” y a la HAI idiopática.

Por otra parte, la colangiopatía autoinmune es también una entidad de patogenia desconocida y que podría estar precipitada por fármacos, al menos, en una proporción de los casos. El DILI puede, a su vez, presentarse con un patrón colestásico y con manifestaciones de autoinmunidad. Actualmente, dicha variedad de hepatotoxicidad no está plenamente definida.

La hipótesis de este estudio es que la hepatitis y colestasis autoinmunes inducidas por fármacos presentan características clínicas y evolutivas diferenciales con respecto a la hepatitis autoinmune y colangiopatía autoinmune “idiopáticas”. Dichos fenotipos serían también distinguibles del DILI con “manifestaciones de autoinmunidad”.

# *Objetivos*

### **Objetivos primarios**

1. Caracterizar el subgrupo de DI-HAI entre los casos del DILI hepatocelular y realizar un análisis descriptivo de los mismos.
2. Caracterizar el DI-HAI frente a la hepatitis autoinmune idiopática, en cuanto a exposición a fármacos, factores clínico-epidemiológicos y analíticos.

### **Objetivos secundarios**

1. Describir la frecuencia relativa de casos de hepatotoxicidad que presentan autoanticuerpos positivos (tanto hepatocelular como colestásico/mixto) y sus características clínicas y evolutivas, en comparación con los casos de DILI con autoanticuerpos negativos.
2. Establecer los fármacos especialmente involucrados en el DILI asociado al desarrollo de autoanticuerpos, así como las comorbilidades y otros factores clínicos-epidemiológicos asociados con la presentación de DILI y autoinmunidad positiva.
3. Establecer las diferencias evolutivas de los subgrupos del DILI hepatocelular con autoinmunidad positiva del DI-HAI y de la hepatitis autoinmune idiopática; y del DILI colestásico y mixto con autoinmunidad positiva en comparación con el de pacientes con diagnóstico de CBP.

# *Material y métodos*

### **Población de estudio**

Los casos incluidos en el estudio han sido extraídos del Registro Español de Hepatotoxicidad ([www.spanishdili.uma.es](http://www.spanishdili.uma.es)) y del recientemente creado Spanish-Latin DILI Registry (2012); además, se han recogido pacientes diagnosticados de HAI idiopática procedentes del Hospital de Mendaro, de Mondragón (Guipúzcoa), de Valme (Sevilla) y de La Fe (Valencia); y pacientes con CBP procedentes del Hospital Clinic (Barcelona).

El Registro Español inició su funcionamiento en abril del año 1994 y lleva incluidos hasta el momento actual 1076 casos de hepatotoxicidad en su base de datos, contabilizando los remitidos por el grupo latino. El grupo creador del Registro está coordinado por la Unidad de Hepatología de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo y el Servicio de Farmacología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, en colaboración con los departamentos de Medicina y Dermatología y de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga.

### **Criterios de inclusión**

1. Los casos con DILI eran pacientes incluidos en el Registro de Hepatotoxicidad previamente mencionado, desde su creación hasta el mes de enero de 2015. En el mencionado Registro, todos los casos son notificados mediante un protocolo

## Capítulo IV: Material y métodos

estructurado<sup>110</sup> (Anexo I) y revisado por los coordinadores del Registro. Este protocolo se usa para recoger información de los pacientes acerca de sus características demográficas, historia médica actual y pasada, enfermedades concurrentes y exposición a otros fármacos. El formulario incluye una investigación sobre el uso de fármacos consumidos por el paciente en los tres meses previos a la hospitalización o consulta y además sobre el posible uso de otro tipo de remedios terapéuticos como las plantas medicinales. Para cada medicamento se recoge información de la fecha de inicio y final del uso, la dosis y la indicación, a través del propio paciente o sus familiares. En todos los casos los datos clínicos y biológicos se revisa cuidadosamente, así como los datos anatomopatológicos de la biopsia hepática en aquellos pacientes en los que se dispone de ella.

Para descartar posibles causas alternativas, en todos los pacientes se obtiene una historia clínica detallada en lo que respecta a antecedentes de patología biliar o hepática, así como información sobre factores de riesgo asociados a enfermedad hepática como adicción a drogas, consumo de alcohol, antecedentes de transfusión de hemoderivados o cirugía en los 6 meses previos al episodio que motiva su inclusión en el Registro. Los marcadores serológicos de hepatitis aguda viral se determinan en todos los pacientes previamente al diagnóstico de hepatotoxicidad, así como la ceruloplasmina sérica y la batería de autoanticuerpos relacionados con patologías hepáticas de origen autoinmune. Por otro lado, se realiza una ecografía hepatobiliar en todos los casos. Se hace constar la duración del consumo del fármaco en cuestión, el momento de inicio de los síntomas y todos los datos clínicos con especial interés en aquellos relacionados con hipersensibilidad.

## Capítulo IV: Material y métodos

El patrón de daño hepático y la relación cronológica entre el fármaco y el inicio del mismo se define de acuerdo a los criterios de la Reunión Consenso Internacional de daño hepático inducido por fármacos<sup>62</sup>.

El diagnóstico de hepatotoxicidad es evaluado en primer lugar por los médicos responsables de los pacientes y posteriormente por tres expertos previamente a la inclusión del paciente en el Registro. Los criterios de evaluación incluyen una secuencia temporal adecuada desde la administración del fármaco hasta el inicio de los síntomas, un curso clínico no coincidente con los efectos de otra enfermedad concomitante, otro fármaco u otra terapia no farmacológica; la mejoría con la retirada del fármaco y la existencia de casos previos de hepatotoxicidad secundaria a ese fármaco.

En el presente estudio se incluyeron aquellos casos de hepatotoxicidad que cumplieran los criterios clínicos y cuya evaluación de causalidad al fármaco(s) fuera estimada como probable o definida por la escala de CIOMS<sup>111</sup>.

Se excluyeron aquellos casos que no poseían información sobre autoinmunidad recogida en el protocolo.

Dentro de los casos DILI hepatocelulares con autoinmunidad positiva se realizó una revisión exhaustiva, con la colaboración del Dr. Castiella, para seleccionar aquellos que cumplieran criterios de DI-HAI, tanto por las nuevas definiciones propuestas<sup>80</sup>, como teniendo en cuenta los criterios histológicos propuestos por Suzuki y cols<sup>91</sup>, estableciéndose como un subgrupo diferenciado de pacientes. Se revisaron los informes histológicos de las biopsias hepáticas y los grados de fibrosis presentes en las mismas.

## Capítulo IV: Material y métodos

2. Los casos de HAI idiopática eran pacientes en seguimiento en la Unidad de Hepatología de su Hospital de Procedencia, remitidos por su médico responsable; que presentaban en el Original Scoring System of the International Autoimmune Hepatitis Group<sup>72</sup>, un score, de al menos, 10 puntos (probable) pretratamiento y, de al menos, 12 puntos postratamiento (probable).
3. Los casos de CBP fueron remitidos por el médico responsable de su Hospital de Referencia, donde se encuentran en seguimiento en la Unidad de Hepatología. El diagnóstico de CBP se basó en la guía clínica de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado<sup>82</sup>. El diagnóstico podía realizarse con seguridad en pacientes adultos con elevación de fosfatasa alcalina (FA) sin otra explicación razonable y con AMA + ( $\geq 1/40$ ) y/o AMA tipo M2. No en todos los pacientes AMA negativos se determinaron otros autoanticuerpos específicos, como el anti-Sp100 o el anti-gp120. La biopsia hepática no fue necesaria para el diagnóstico, salvo en caso de ausencia de anticuerpos específicos.

### Grupos de pacientes

Los pacientes se clasificaron en los siguientes grupos para su posterior análisis (se incluye diagrama de flujo para una mejor compresión):

- Grupo 1: DILI hepatocelular con autoanticuerpos positivos (ANA, AML, AMA y/o antiLKM), exceptuando aquellos que cumplían criterios de HAI-DILI.
- Grupo 2: DILI colestásico o mixto con autoanticuerpos positivos (ANA, AML y/o antiLKM).



## Capítulo IV: Material y métodos

- Grupo 3: DILI hepatocelular con autoanticuerpos negativos.
- Grupo 4: DILI colestásico o mixto con autoanticuerpos negativos.
- Grupo 5: DILI hepatocelular con criterios de DI-HAI.
- Grupo 6: HAI idiopática.
- Grupo 7: CBP.

Se establecieron las siguientes comparaciones entre grupos:

- Grupo 1 vs grupo 3
- Grupo 2 vs grupo 4
- Grupo 1 vs grupo 5
- Grupo 1 vs grupo 6
- Grupo 5 vs grupo 6
- Grupo 2 vs grupo 7
- Grupo 1 vs grupo 3 vs grupo 5 vs grupo 6
- Grupo 2 vs grupo 4 vs grupo 7

### Variables del estudio

Se analizaron las siguientes variables:

- Epidemiológicas-demográficas: edad, sexo
- Clínicas: patrón de daño (hepatocelular, colestásico o mixto), gravedad clínica (leve, moderado, severo o fatal), días en resolverse la reacción adversa, grupo

## Capítulo IV: Material y métodos

farmacológico (clasificación ATC (tabla 7)) y fármaco implicado, presencia de fiebre, rash, prurito, ictericia, linfopenia, eosinofilia, artralgias; existencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome metabólico, tabaquismo. Realización o no de biopsia hepática, y descripción de la misma. Necesidad de tratamiento y/u hospitalización. Fallecimiento por complicaciones durante el ingreso, fallo hepático fulminante.

- Analíticas: variables normalizadas (bilirrubina total, AST, ALT, GGT y FA) y tiempo de protrombina, presencia de HLA-DR3 y/o HLA-DR4. Se emplearon como límites superiores de la normalidad de las variables analíticas, los considerados en el laboratorio del Hospital de procedencia de cada caso.

Código ATC del grupo	Descripción del grupo
Grupo A	Tracto alimentario y metabolismo
Grupo B	Sangre y órganos hematopoyéticos
Grupo C	Sistema cardiovascular
Grupo D	Dermatológicos
Grupo G	Sistema genitourinario y hormonas sexuales
Grupo H	Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas
Grupo J	Antiinfecciosos para uso sistémico
Grupo L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
Grupo M	Sistema musculoesquelético
Grupo N	Sistema nervioso
Grupo P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
Grupo R	Sistema respiratorio
Grupo S	Órganos de los sentidos
Grupo V	Varios

**Tabla 7. Descripción de los grupos ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system)**

En la tabla 8 se detallan las variables analizadas según las comparaciones establecidas entre grupos.

## Capítulo IV: Material y métodos

Grupos comparados	Variables
1 vs 3 2 vs 4	<p>Edad, sexo.</p> <p>Gravedad clínica (leve, moderado, severo o fatal). Días en resolverse la reacción adversa.</p> <p>Grupo farmacológico (clasificación ATC) y fármaco implicado.</p> <p>Fiebre, rash, ictericia, linfopenia, eosinofilia, artralgias.</p> <p>Diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome metabólico, tabaquismo.</p> <p>Necesidad de tratamiento y/u hospitalización. Fallecimiento por complicaciones durante el ingreso o por fallo hepático fulminante.</p> <p>Analíticas: Variables normalizadas (bilirrubina total, AST, ALT, GGT y FA), TP índice.</p>
1 vs 5	<p>Edad, sexo.</p> <p>Gravedad clínica (leve, moderado, severo o fatal). Días en resolverse la reacción adversa.</p> <p>Grupo farmacológico (clasificación ATC) y fármaco implicado.</p> <p>Fiebre, rash, ictericia, linfopenia, eosinofilia, artralgias.</p> <p>Diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome metabólico, tabaquismo. Autoinmunidad (ANA, ASMA, AntiLKM1).</p> <p>Necesidad de tratamiento y/u hospitalización. Fallecimiento por complicaciones durante el ingreso o por fallo hepático fulminante.</p> <p>Analíticas: Variables normalizadas (bilirrubina total, AST, ALT, GGT y FA), TP índice.</p>
1 vs 6	<p>Edad, sexo.</p> <p>Grupo farmacológico (clasificación ATC) y fármaco implicado.</p> <p>Ictericia.</p> <p>Diabetes mellitus, hipertensión arterial. Autoinmunidad (ANA, ASMA, AntiLKM1).</p> <p>Necesidad de tratamiento, días en resolverse la reacción adversa.</p> <p>Analíticas: Variables normalizadas (bilirrubina total, AST, ALT, GGT y FA).</p>
5 vs 6	<p>Edad, sexo.</p> <p>Grupo farmacológico (clasificación ATC), fármacos implicados y comedicación.</p>

## Capítulo IV: Material y métodos

	<p>Ictericia. Diabetes mellitus, hipertensión arterial.</p> <p>Autoinmunidad (ANA, ASMA, AntiLKM), títulos de autoanticuerpos. HLA-DR3/DR4.</p> <p>Necesidad de tratamiento, tipo de tratamiento, respuesta al tratamiento. HAI-score pre-tratamiento. Días de resolución.</p> <p>Biopsia: grados de fibrosis (Metavir), características histológicas (Suzuki).</p> <p>Analíticas: Variables normalizadas (bilirrubina total, AST, ALT, GGT y FA).</p>
2 vs 7	<p>Edad, sexo.</p> <p>Ictericia.</p> <p>Diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo. Autoinmunidad (ANA, ASMA, AMA, AntiLKM1).</p> <p>Necesidad de tratamiento.</p> <p>Analíticas: Variables normalizadas (bilirrubina total, AST, ALT, GGT y FA), TP índice.</p>
1 vs 3 vs 5 vs 6	<p>Edad, sexo.</p> <p>Grupo farmacológico (clasificación ATC) y fármaco implicado.</p> <p>Ictericia.</p> <p>Diabetes mellitus, hipertensión arterial. Autoinmunidad (ANA, ASMA, AntiLKM1) (solo para los grupos 1, 5 y 6).</p> <p>Necesidad de tratamiento, días en resolverse la reacción adversa.</p> <p>Analíticas: Variables normalizadas (bilirrubina total, AST, ALT, GGT y FA).</p>
2 vs 4 vs 7	<p>Edad, sexo.</p> <p>Ictericia.</p> <p>Diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo.</p> <p>Necesidad de tratamiento.</p> <p>Analíticas: Variables normalizadas (bilirrubina total, AST, ALT, GGT y FA), TP índice.</p>

**Tabla 8. Variables analizadas según los grupos de comparación**

### Análisis de datos

Software: IBM SPSS Statistics 21

En el análisis se utilizaron:

- Técnicas de estadística descriptiva: distribución de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y estadísticos de tendencia central, dispersión (desviación estándar) y posición para las variables cuantitativas.
- Técnicas de estadística inferencial: tablas de contingencia y test Chi-Cuadrado para contrastar independencia entre variables cualitativas y para las cuantitativas se tomarán como base los coeficientes de correlación de Pearson.
- Test T-Student o ANOVA para el estudio de dos o más muestras de variables cuantitativas, respectivamente; en caso de asumir una distribución normal de los datos.
- Tests no paramétricos de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, en los casos similares al apartado anterior, pero en lo que no puede asumirse la normalidad.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Consideraciones éticas

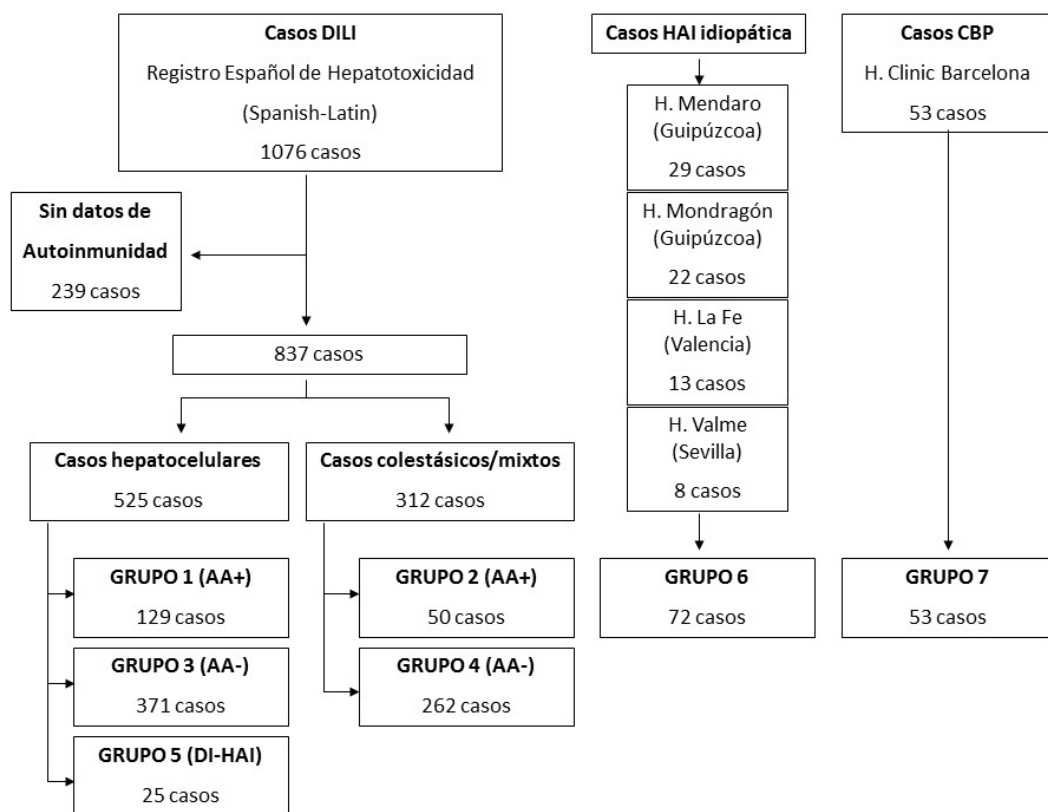
Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado tras ofrecerles una información oral y escrita detallada de los objetivos del estudio. En todas las fases del estudio se respetó lo establecido por la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigaciones Biomédicas y se mantuvo la confidencialidad de todos los datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal), los cuales quedaron anonimizados en la base de datos central, que, además, está protegida

## Capítulo IV: Material y métodos

por una contraseña que sólo es conocida por el personal autorizado implicado en el estudio.

## Resultados

Se han incluido en el estudio un total de 962 pacientes que cumplían los criterios de inclusión recogidos en el apartado Material y Métodos, y ninguno de los de exclusión; cuya distribución se presenta en el siguiente diagrama de flujo (figura 7).



**Figura 7. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.** Abreviaturas: DILI (drug-induced liver injury), HAI (hepatitis autoinmune), CBP (colangitis biliar primaria), AA+ (autoinmunidad positiva), AA- (autoinmunidad negativa), DI-HAI (hepatitis autoinmune desencadenada por fármacos).

## 1. DESCRIPCIÓN CASOS DI-HAI

En el Anexo II se recogen las principales características de los 25 casos de DI-HAI. Se solicitaron datos actualizados del seguimiento de los mismos a todos los Centros remitentes. En la siguiente tabla 9 se presenta un resumen de las mismas.

	DI-HAI (n=25)
<b>Edad media, años</b>	55,8±16
<b>Sexo femenino, %</b>	60
<b>Gravedad clínica, n/N (%)</b>	
Leve	6/25 (24)
Moderado	15/25 (60)
Severo	2/25 (8)
Fatal	2/25 (8)
<b>Comorbilidades, %</b>	
Diabetes mellitus, n/N (%)	3/25 (12)
Hipertensión arterial, n/N (%)	7/24 (29,2)
Síndrome metabólico, n/N (%)	0/16 (0)
Tabaquismo, n/N (%)	4/21 (19)
<b>Síntomas asociados, n/N (%)</b>	
Fiebre	0/24 (0)
Rash	0/23 (0)
Ictericia	72
Linfopenia	1/22 (4,5)
Eosinofilia	5/25 (20)
Artralgias	2/15 (13,3)
<b>Autoinmunidad, n/N (%)<sup>1</sup></b>	
ANA+	22/25 (88)
ASMA+	11/24 (45,8)
Anti LKM1+	0/18 (0)
<b>Título ANA, n/N (%)</b>	
1/10240	1/20 (5)
1/2560	0/20 (0)
1/1280	4/20 (20)
1/640	3/20 (15)
1/320	4/20 (20)
1/160	6/20 (30)
1/80	1/20 (5)
1/60	1/20 (5)
<b>Título ASMA, n/N (%)</b>	
1/1280	0/10 (0)
1/640	3/10 (30)
1/320	1/10 (10)



## Capítulo V: Resultados

1/160	1/10 (10)
1/80	3/10 (30)
1/40	2/10 (20)
1/20	0/10 (0)
HLA DR3+, n/N (%)	4/13 (31)
HLA DR4+, n/N (%)	4/13 (31)
Otras enfermedades AI, n/N (%)	6/25 (24)
Biopsia (Suzuki), n/N (%)	
Inflamación portal severa	7/16 (43,7)
Linfocitos intra-acinares prominentes	6/16 (37,5)
Eosinófilos intra-acinares prominentes	2/16 (12,5)
Colestasis canalicular	2/16 (12,5)
Céls plasmáticas portales prominentes	3/16 (18,7)
Formación de rosetas	2/16 (12,5)
Cualquier nivel de fibrosis	11/16 (69)
Neutrófilos portales prominentes	0/16 (0)
Colestasis hepatocelular	1/16 (6,25)
Necrosis focal severa	2/16 (12,5)
Fibrosis biopsia (Metavir), n/N (%)	
F0	2/16 (12,5)
F1	5/16 (31)
F1-F2	2/16 (12,5)
F2	1/16 (6,25)
F2-F3	2/16 (12,5)
F3	1/16 (6,25)
F4	3/16 (18,7)
Necesidad de hospitalización, n/N (%)	11/22 (50)
Necesidad tratamiento, n/N (%)	20/25 (80)
Tipo tratamiento, n/N (%)	
CTC sin IM (AZA)	8/20 (40)
CTC con IM (AZA)	10/20 (50)
Otros	2/20 (10)
Respuesta al tratamiento, n/N (%) <sup>2</sup>	
Completa	16/17 (94)
Recaída	0/17 (0)
Tiempo resolución (días), media	181±207
Fallecimiento por complicación durante ingreso, n/N (%)	0/8 (0)
Fallecimiento por FHF, n/N (%)	0/7 (0)
HAI score pretratamiento, media	15±3
Valores analíticos, media	
BT (x LSN)	7±7
AST (x LSN)	25±15
ALT (x LSN)	28±14
GGT (x LSN)	8.7±6
FA (x LSN)	1.7±0.8
TP índice, (%)	73±22

Tabla 9. Características de los casos DI-HAI

## Capítulo V: Resultados

<sup>1</sup> No se determinaron todos los autoanticuerpos (ANA, AMA, antiLKM) en todos los pacientes. En la tabla se indican los porcentajes en base a los datos disponibles.

<sup>2</sup> Se trataron 20 pacientes, pero de 3 de ellos no se dispone de datos de respuesta al tratamiento; por eso se muestran los porcentajes sobre 17 pacientes.

A continuación, se detallan por separado los casos.

### - Caso 1:

Mujer de 60 años, con antecedente de artritis reumatoide. Tratada con ebrotidina desde el verano de 1997 hasta 29/1/1998, cuando desarrolló cuadro de hipertransaminasemia de perfil hepatocelular, junto a ANA+ 1/80 (en la figura 8 se detalla el evolutivo de autoinmunidad (AI)). No se realizó biopsia hepática por rechazo de la paciente. Se pautó tratamiento esteroideo con normalización del perfil hepático en abril 2008. Pérdida del seguimiento de la paciente a partir de julio 2008.

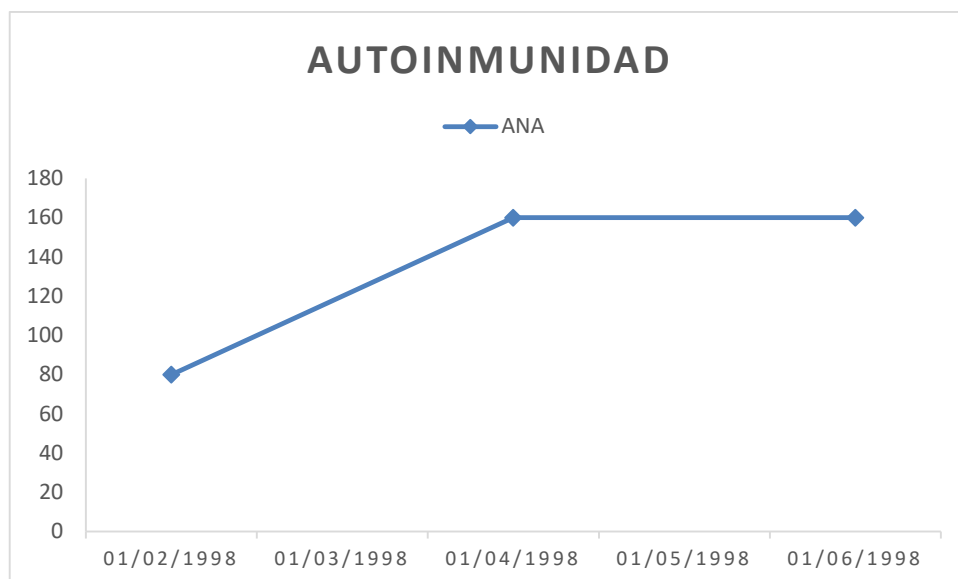


Figura 8. Evolución de la autoinmunidad (caso 1)

- Caso 2:

Varón de 76 años, diabético, con diagnóstico reciente de neoplasia prostática. Recibió tratamiento con ciproterona durante 11 meses, cuando presentó una hipertransaminasemia de perfil hepatocelular con ANA+ 1/640, ASMA + 1/640 (en la figura 9 se detalla el evolutivo de la AI) e hipergammaglobulinemia. Se realizó biopsia hepática, que demostró la presencia de una cirrosis en actividad. Normalizó progresivamente el perfil sin recibir tratamiento específico y se perdió el seguimiento a los 3 meses del episodio.

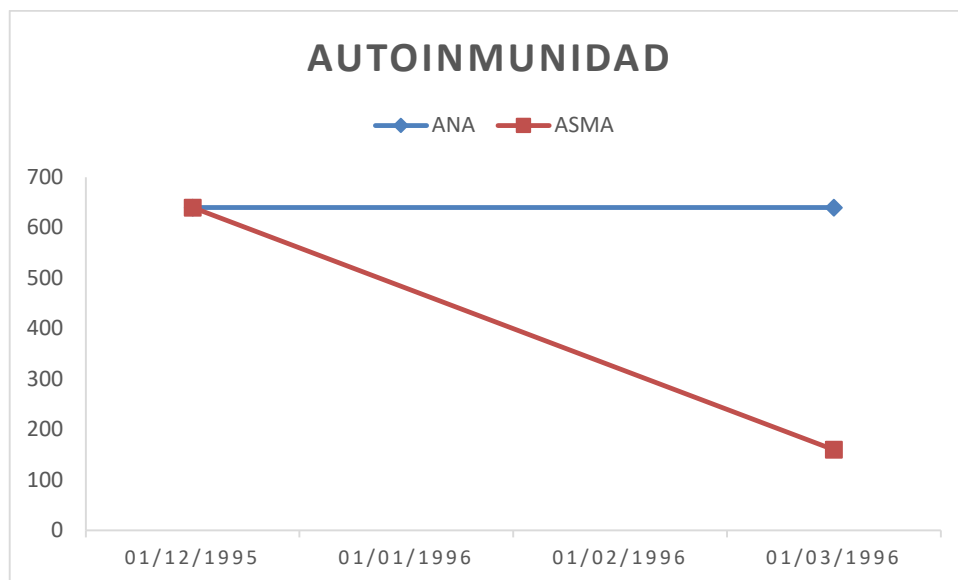


Figura 9. Evolución de la autoinmunidad (caso 2)

- Caso 3:

Mujer de 46 años, hipertensa, que presentó dos episodios de hipertransaminasemia de perfil hepatocelular bajo tratamiento con irbesartan. El primero en agosto de 1999, con ANA+ 1/40 (en la figura 10 se detalla el evolutivo de la AI), realizándose biopsia hepática donde se evidenció hepatitis aguda con

## Capítulo V: Resultados

necrosis hepatocitaria e infiltrado por neutrófilos y eosinófilos. En febrero de 2000 sufrió un episodio similar, que se resolvió espontáneamente, como el primero. En el año 2004, por persistencia de la alteración analítica y ANA+ 1/320, se realizó nueva biopsia hepática, con evidencia de infiltrado inflamatorio mixto, representado principalmente por linfocitos, junto con escasas plasmáticas y eosinófilos, que afectaba focal y ligeramente a la interfase, y evidencia de fibrosis grado 1. Pérdida de seguimiento desde esa fecha.

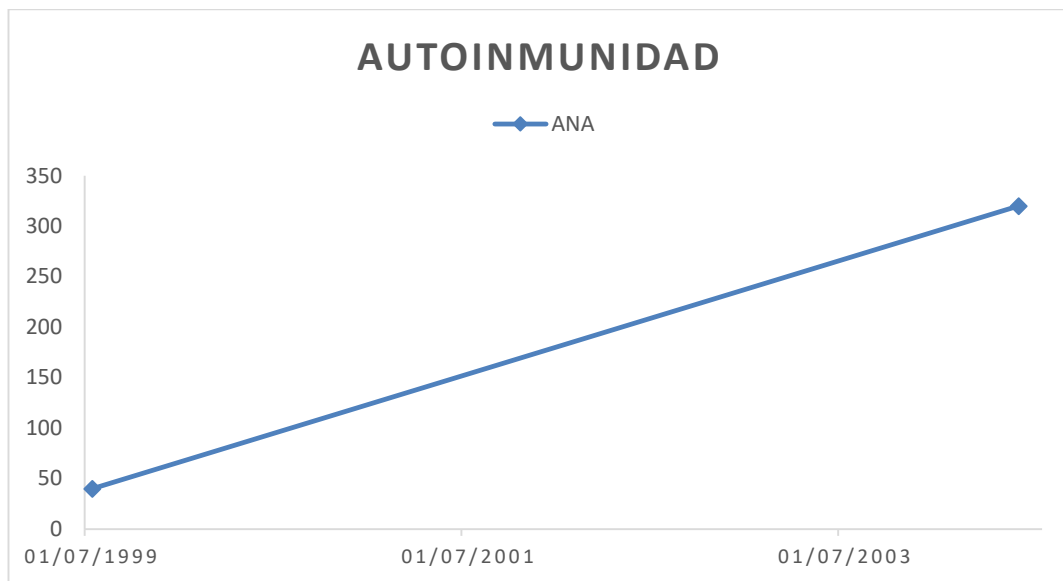


Figura 10. Evolución de la autoinmunidad (caso 3)

### - Caso 4:

Mujer de 71 años, hipertensa y diabética, tratada con Trimetropim-Sulfametoxazol durante 10 días, presentando elevación hepatocelular del perfil hepático, con ASMA+ 1/80, que se mantuvo durante la evolución (figura 11). No se realizó biopsia hepática. Preciso tratamiento con esteroides y ácido ursodeoxicólico (AUDC) para normalizar el perfil hepático. Durante los 3 años de seguimiento disponibles no presentó nuevas alteraciones analíticas.

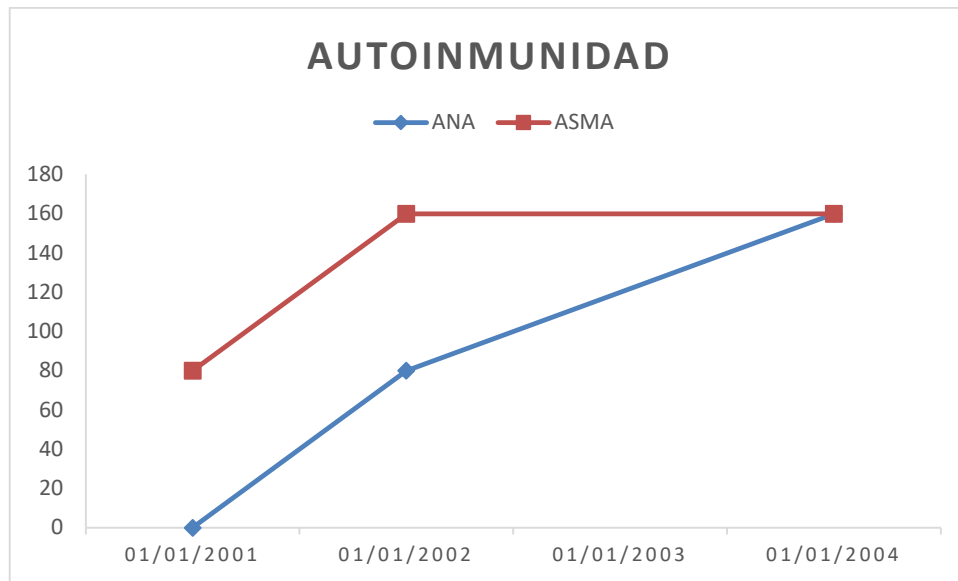


Figura 11. Evolución de la autoinmunidad (caso 4)

- Caso 5:

Mujer de 51 años, afecta de hipercolesterolemia familiar heterocigota, que tras dos meses de tratamiento con fluvastatina presentó hipertransaminasemia de perfil hepatocelular, con ANA y AML + 1/80 (evolución de AI en figura 12). Previamente había recibido tratamiento con atorvastatina durante 4 años. El episodio resolvió espontáneamente, pero por nueva fluctuación (3 años más tarde) se inició tratamiento con AUDC y se realizó biopsia hepática, con resultado de hepatitis crónica con leve actividad inflamatoria y ausencia de fibrosis. El perfil HLA fue DR3+, DR8+, DQ2+, DQ4+, DR52+ y DR4-. Durante el seguimiento se mantuvo con perfil hepático normal bajo tratamiento con AUDC.

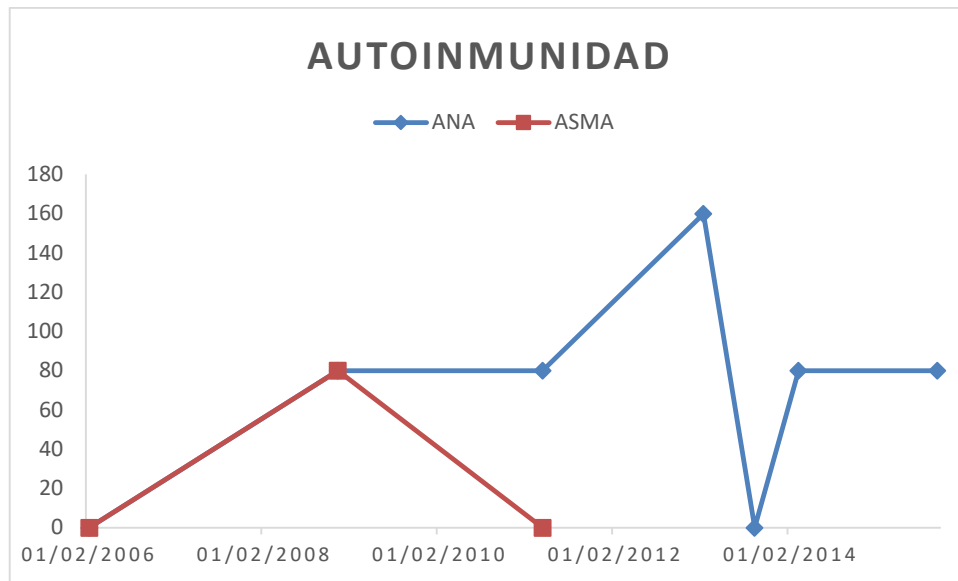


Figura 12. Evolución de la autoinmunidad (caso 5)

- Caso 6:

Mujer de 15 años, con púrpura trombopénica idiopática, sin tratamiento; que tras un mes de terapia con minociclina por acné, presentó una hepatitis aguda (hepatocelular) con ANA + 1/640 (evolución en figura 13), requiriendo tratamiento esteroideo y posterior inmunosupresión con azatioprina (que mantuvo hasta 12 años más tarde), con respuesta completa. Se realizó biopsia hepática 3 meses tras el debut, con evidencia de infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario y localización portal e intralobulillar, además de marcados fenómenos de fibrosis, con formación de puentes irregulares y necrosis erosiva (hepatitis crónica activa). El análisis HLA fue DR3+.

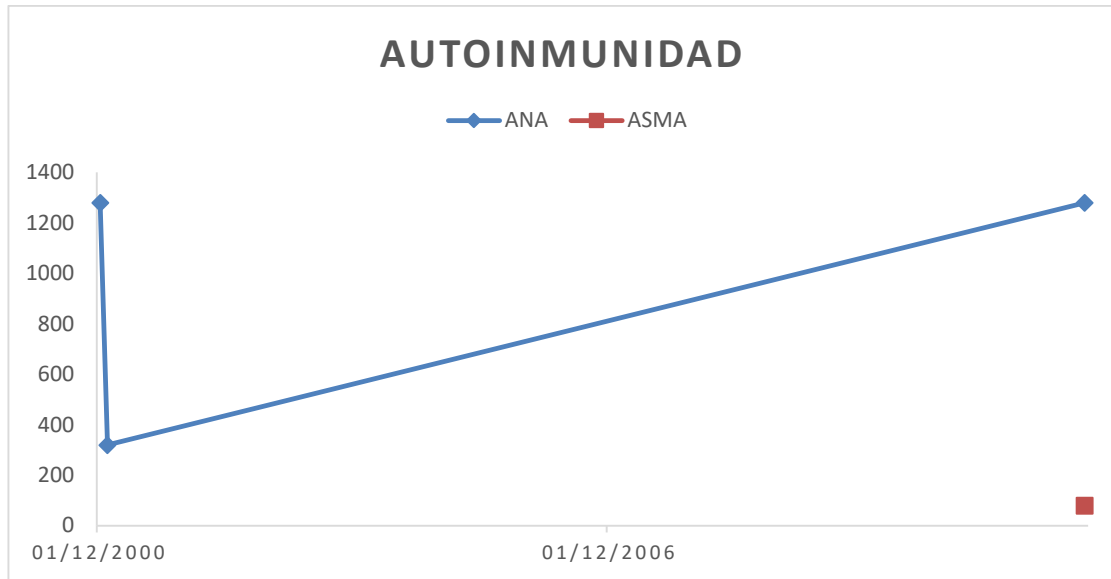


Figura 13. Evolución de autoinmunidad (caso 6)

- Caso 7:

Varón de 66 años, con hipertiroidismo subclínico (anticuerpos antimicrosomales +) y dermatitis linfocitaria perivascular, que tras 4 meses de tratamiento con fluvastatina, presentó una hipertransaminasemia asintomática (perfil hepatocelular), con ANA+ 1/640, que precisó tratamiento esteroideo e inmunosupresión posterior con azatioprina para normalización del perfil hepático. En la figura 14 se detalla el evolutivo de la AI. Se realizó biopsia hepática 2 meses tras el inicio, con evidencia de hepatitis periportal con discreta actividad inflamatoria y moderada expansión fibrosa portal. El análisis HLA fue DR3+.

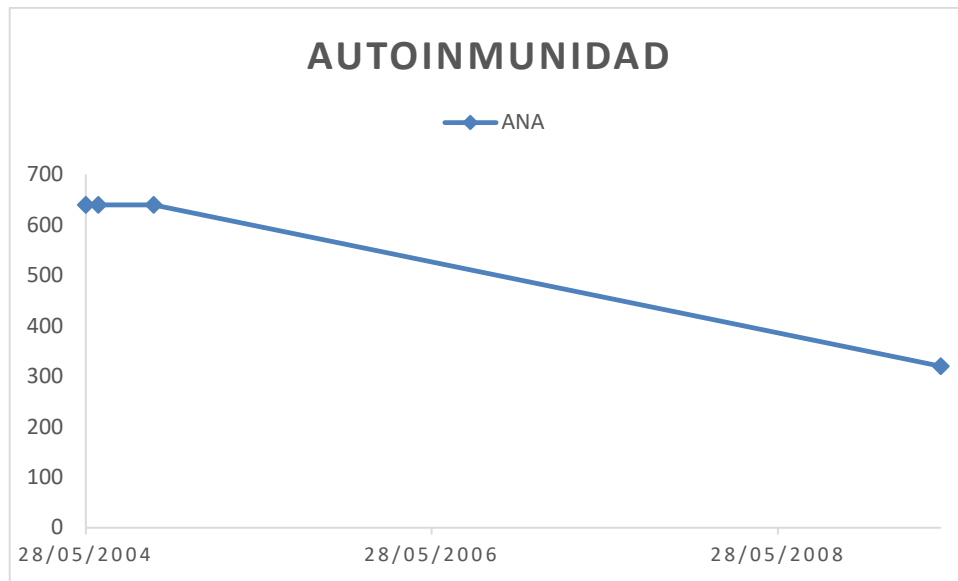


Figura 14. Evolución de la autoinmunidad (caso 7)

- Caso 8:

Mujer de 67 años, hipertensa y dislipémica, en tratamiento con fluvastatina durante más de dos años y que presentó un episodio de hepatitis aguda con ASMA + 1/20 (evolución en figura 15), evidenciando en biopsia hepática un intenso infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, abundantes plasmáticas y en menor medida, polimorfonucleares (con rebosamiento de la limitante) y discreto incremento del tejido conectivo a nivel del espacio porta. Se inició tratamiento esteroideo con respuesta completa, y posteriormente mantenimiento con azatioprina.



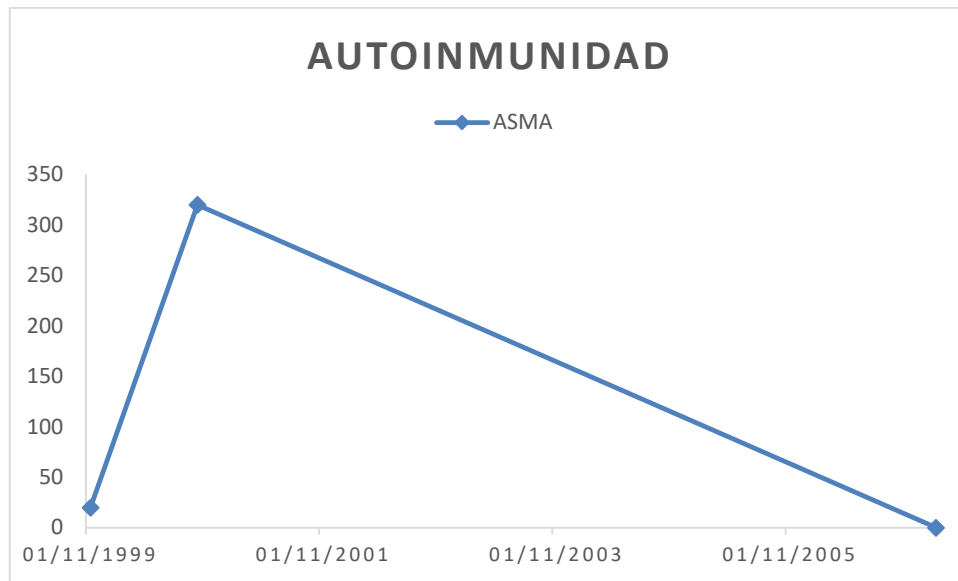


Figura 15. Evolución de la autoinmunidad (caso 8)

- Caso 9:

Varón de 65 años, sin antecedentes de interés, que tras dos meses de tratamiento con meloxicam por lumbalgia, presentó un cuadro de hepatitis aguda con ASMA 1/80+ (evolución en figura 16), que precisó tratamiento esteroideo e inmunosupresor (azatioprina) para conseguir respuesta completa. Se realizó biopsia hepática 6 meses tras el debut, evidenciando espacios porta ensanchados con inflamación linfomonocitaria con escasas células plasmáticas y eosinófilos, con signos de fibrosis portal y periportal. El estudio HLA fue DR9+, DR11+.

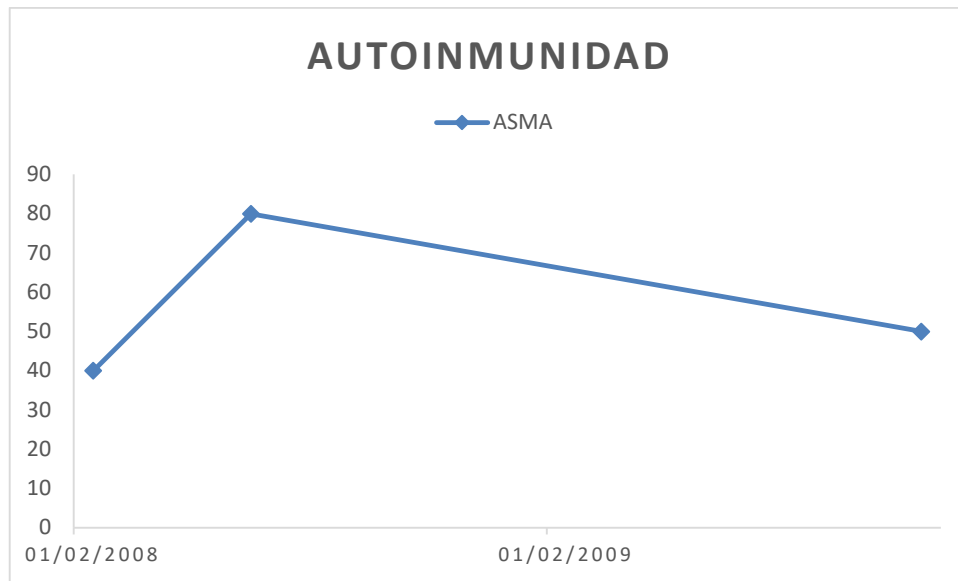


Figura 16. Evolución de la autoinmunidad (caso 9)

- Caso 10:

Mujer de 44 años, en tratamiento con Infliximab por uveítis crónica, que tras 6 meses (5 sesiones del fármaco) se evidenció una hipertransaminasemia asintomática, con ANA+ 1/320 (evolución en figura 17), con respuesta completa tras tratamiento esteroideo y azatioprina (que mantuvo en la evolución por la uveítis). Se realizó biopsia hepática al debut, con evidencia de hepatitis periportal con actividad inflamatoria y expansión fibrosa portal moderadas (F2-3). El análisis HLA fue DRB1-14,15+.

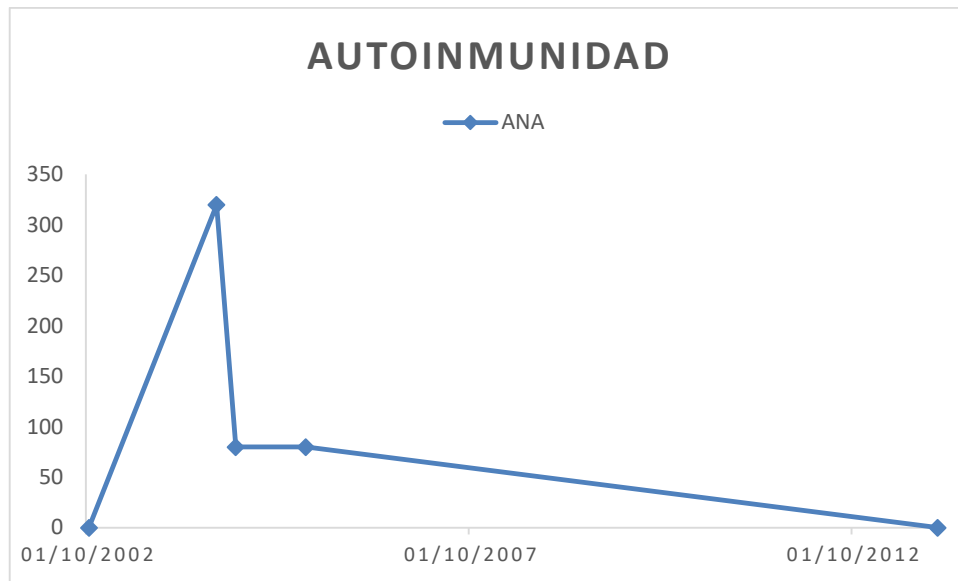


Figura 17. Evolución de la autoinmunidad (caso 10)

- Caso 11:

Mujer de 57 años, sin antecedentes de interés, que tras doce días de tratamiento con amoxicilina-clavulánico por una infección dentaria, presentó cuadro de hipertransaminasemia no estudiada en detalle, que resolvió espontáneamente, pero dos meses más tarde, sufrió nuevo rebrote grave (hepatitis aguda) con ANA+ 1/80 e hipergammaglobulinemia; que precisó tratamiento esteroideo y azatioprina para normalización del perfil. El análisis HLA fue DR7, DR17(3), DR52, DR53. No se realizó biopsia hepática. La paciente falleció dos años más tarde tras diagnóstico de neoplasia esofágica.

- Caso 12:

Mujer de 84 años, que tras 4 días de tratamiento con Omeprazol por dispepsia (no hay datos de si la paciente había tomado el fármaco con anterioridad) presentó una hepatitis aguda, con ANA+ 1/10240 (evolución en figura 18), ASMA + 1/80 e hipergammaglobulinemia. Recibió tratamiento esteroideo con respuesta

completa, y posteriormente se añadió inmunosupresión con azatioprina. No se realizó biopsia hepática. El análisis HLA fue DR4, DR13(6), DR52, DR53.

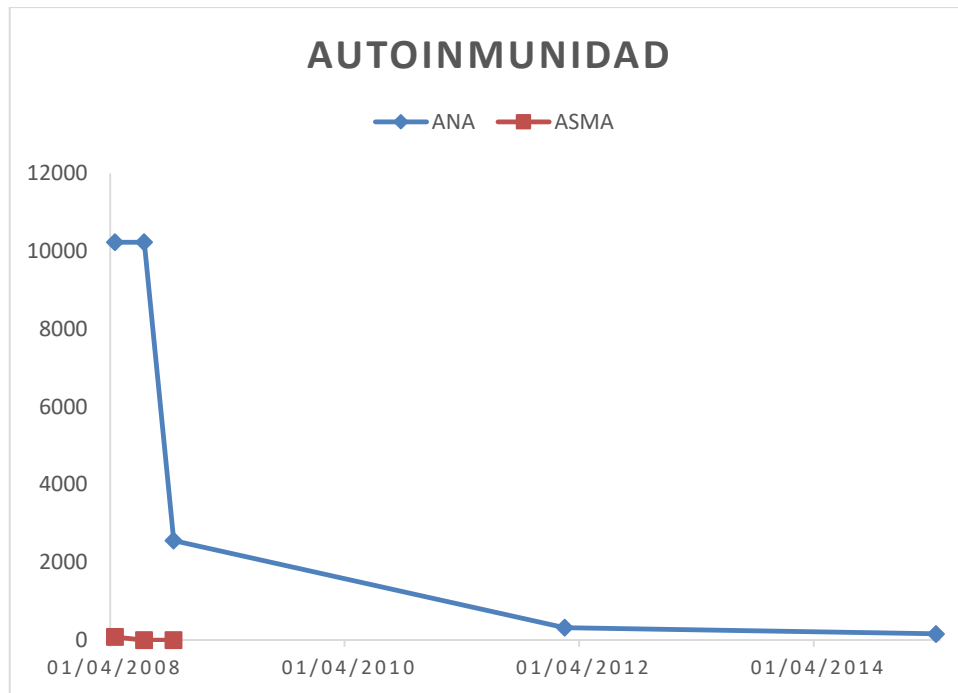


Figura 18. Evolución de la autoinmunidad (caso 12)

- Caso 13:

Mujer de 86 años, hipertensa, en tratamiento durante dos años con nitrofurantoína (de forma cíclica) como profilaxis de infecciones del tracto urinario, que presentó cuadro de hepatitis aguda, con ANA+. Se realizó biopsia hepática, evidenciando septos fibrosos, infiltrado inflamatorio portal crónico, fundamentalmente linfocítico, con interfase moderada y nódulos regenerativos hepáticos. El perfil hepático normalizó espontáneamente en un mes, sin disponer de seguimiento posterior.

- Caso 14:

Mujer de 55 años, con diagnóstico de artritis psoriásica para lo que recibió tratamiento con efalizumab durante 3 meses (12 dosis semanales) cuando presentó

## Capítulo V: Resultados

episodio de hipertransaminasemia asintomática (perfil colestásico), con ANA+ 1/1280 y ASMA + 1/40 (evolución en figura 19). Inicialmente, no se instauró tratamiento por mejoría espontánea del perfil hepático (aunque no fue completa); pero un año más tarde, presentó nuevo rebrote con persistencia de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia, por lo que se realizó biopsia hepática, que pone de manifiesto un infiltrado linfoplasmocitario portal, necrosis de interfase moderada y fibrosis portal con escasos septos. Se inició tratamiento con esteroides y azatioprina, también por la sintomatología articular de su patología de base, con respuesta completa del perfil. El análisis del HLA fue DR4+.

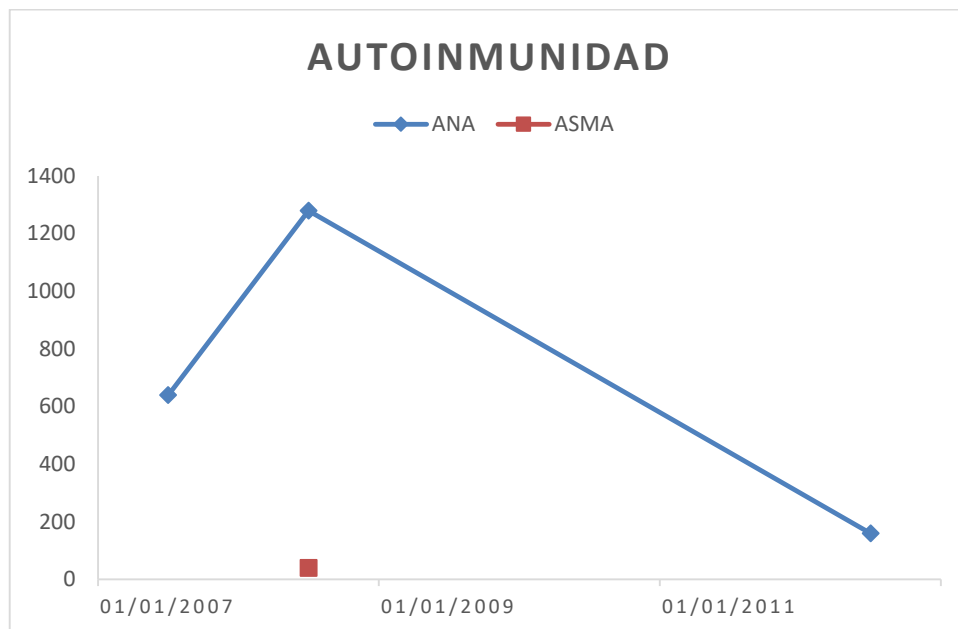


Figura 19. Evolución de la autoinmunidad (caso 14)

### - Caso 15:

Varón de 65 años, hipertenso, en tratamiento durante dos años con atorvastatina por dislipemia, que presentó hipertransaminasemia asintomática (perfil hepatocelular), con ANA+ 1/160, que resolvió espontáneamente. Refería episodio similar (no documentado) con pravastatina 10 años antes. No se realizó

## Capítulo V: Resultados

biopsia hepática. El análisis HLA fue DR4+. No se dispone de seguimiento posterior.

- Caso 16:

Mujer de 60 años, que tras 27 días de tratamiento con ibuprofeno por gonalgia, presentó hipertransaminasemia asintomática (perfil hepatocelular), con ANA+ y anti-actina F+, además de hipergammaglobulinemia. No se realizó biopsia hepática. Precisó tratamiento esteroideo y azatioprina (que mantiene en el seguimiento), con respuesta completa. El análisis HLA fue DR4+.

- Caso 17:

Varón de 42 años, hipertenso y obeso, que tras dos meses de tratamiento con orlistat, presentó una hepatitis aguda fulminante, con ANA+ 1/320 y discreta hipergammaglobulinemia, que precisó trasplante hepático por mala evolución (no se dispone de informe histológico del explante). Posteriormente, en tratamiento con tacrolimus, mantuvo perfil hepático normal, pero no se dispone de nuevos datos de autoinmunidad.

- Caso 18:

Varón de 58 años, hipertenso y diabético, en tratamiento con ezetimibe durante 50 días por dislipemia, que presentó una hepatitis aguda de perfil hepatocelular, con ANA+ 1/160 y ASMA+ 1/40 (evolución en figura 20). Se realizó biopsia hepática, con evidencia de inflamación portal y periportal con necrosis en sacabocados, inflamación lobulillar y fibrosis leve. Por normalización progresiva del perfil, no se instauró tratamiento. Diez meses más tarde, volvió a

## Capítulo V: Resultados

presentar nuevo rebrote, con ASMA+ 1/40 y discreta hipergammaglobulinemia, por lo que se inició tratamiento esteroideo e inmunosupresión con azatioprina, consiguiendo respuesta completa. El análisis HLA fue DR5(DR11), DR7.

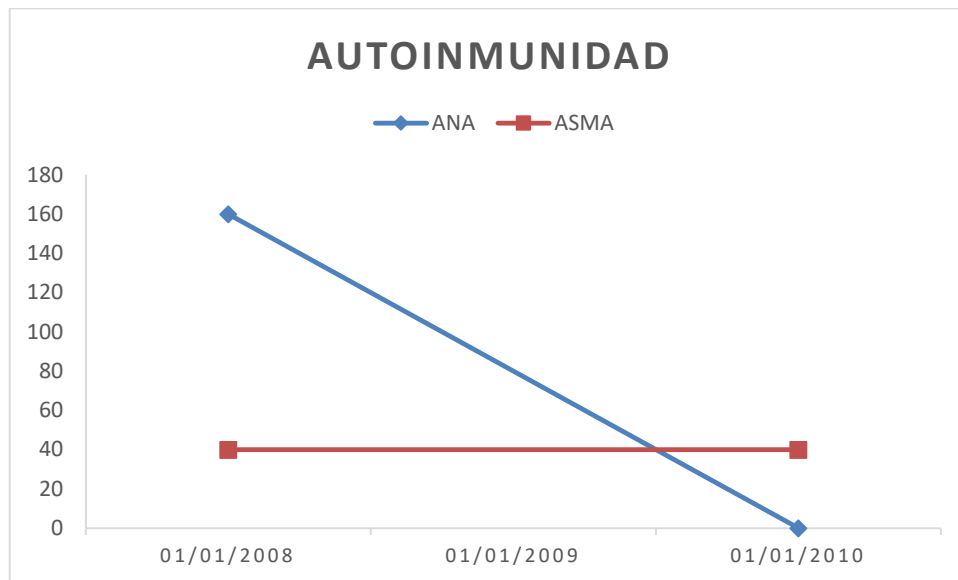


Figura 20. Evolución de autoinmunidad (caso 18)

### - Caso 19:

Varón de 43 años, sin antecedentes de interés, que tras consumir productos Herbalife durante 103 días, presentó episodio de hepatitis aguda con ANA+ 1/320 (evolución en figura 21), realizándose biopsia hepática que mostró características histológicas compatibles con HAI. Se inició tratamiento esteroideo con respuesta completa. Unos meses más tarde presentó dos nuevos episodios de discretos rebrotes enzimáticos, en relación a reexposición al producto, que se resolvieron sin necesidad de tratamiento.

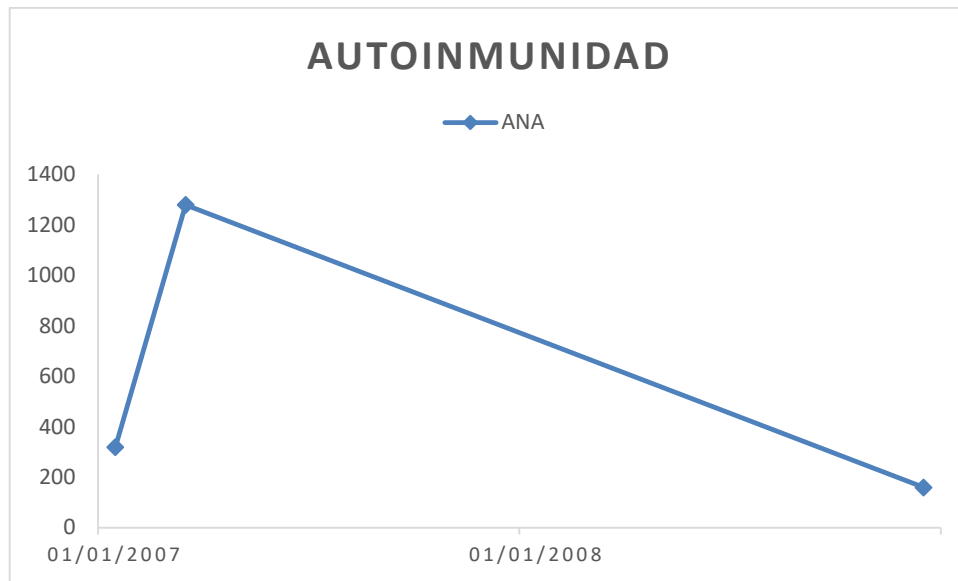


Figura 21. Evolución de la autoinmunidad (caso 19)

- Caso 20:

Mujer de 55 años, hipertensa, en tratamiento durante 7 años con nitrofurantoína como profilaxis de infecciones del tracto urinario, que presentó cuadro de hepatitis aguda (perfil hepatocelular) con ANA+ 1/320 y ASMA+ 1/640, realizándose biopsia hepática, que describe hepatitis aguda y colestasis leve. En la figura 22 se detalla el evolutivo de la AI. Se inició tratamiento esteroideo y azatioprina con respuesta completa, que mantuvieron durante 10 meses. Cuatro años después presentó nuevo rebrote enzimático, reiniciando tratamiento esteroideo e inmunosupresor.



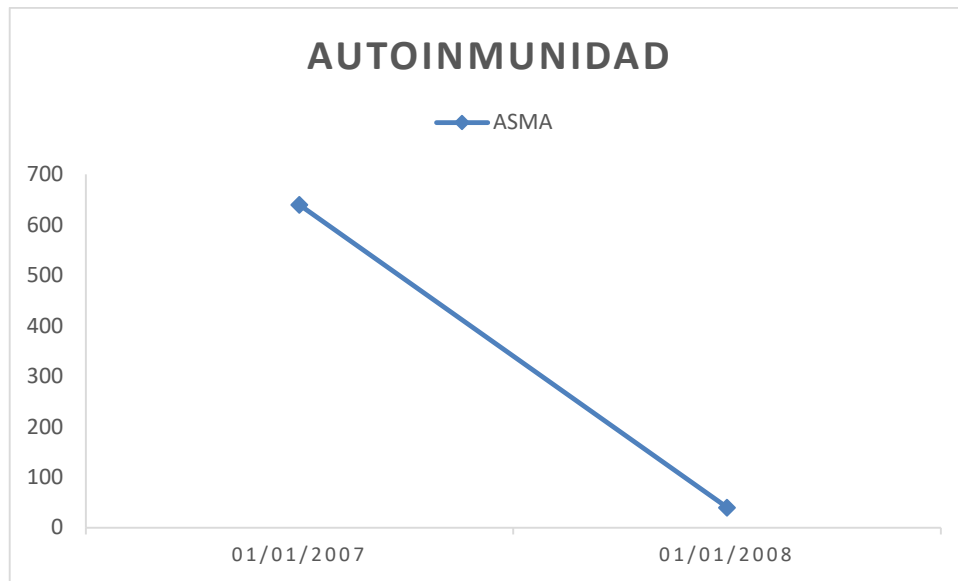


Figura 22. Evolución de la autoinmunidad (caso 20)

- Caso 21:

Varón de 54 años, en tratamiento con ciproterona durante 4 meses por carcinoma prostático, que desarrolló una hipertransaminasemia asintomática de perfil hepatocelular, con ANA+ 1/160 y ASMA+ 1/80, realizándose biopsia hepática que evidenció hepatitis de la interfase e infiltrado de predominio linfomonocitario con escasos plasmocitos y eosinófilos. Se inició tratamiento esteroideo con respuesta completa. No se disponen datos de seguimiento posterior.

- Caso 22:

Varón de 35 años, en tratamiento durante 15 años con simvastatina por dislipemia familiar, que presentó un episodio de hepatitis aguda hepatocelular, con ANA+ 1/1280 , ASMA+ 1/640 y marcada hipergammaglobulinemia. Tres años antes había presentado cuadro de hipertransaminasemia asintomática, que mejoró tras suspender el fármaco, pero no fue estudiado en detalle, y se volvió a reintroducir el medicamento. En el episodio agudo se realizó biopsia hepática, que

## Capítulo V: Resultados

puso de manifiesto una hepatopatía crónica con intensa actividad portal y lobulillar, estadio 3/4. Se instauró tratamiento con esteroides y azatioprina, con mejoría progresiva del perfil hepático. No hay datos de seguimiento posterior.

- Caso 23:

Mujer de 37 años, en tratamiento durante 3 meses con isoniacida por Mantoux positivo, que debutó con cuadro de hepatitis aguda grave, con hipergammaglobulinemia y autoinmunidad negativa, que en la biopsia hepática inicial mostró hepatitis periportal y lobular, frecuentes focos de células plasmáticas y formación de rosetas. Se inició tratamiento esteroideo, pero la paciente evolucionó desfavorablemente y precisó trasplante hepático. En el explante se evidenció intensa actividad necroinflamatoria periportal, con formación de puentes porto-portales; infiltrado de predominio polimorfonuclear a nivel portal y Masson (F3 y F4). El análisis de HLA fue DR4, DR7, DR53. Buena evolución en el post-trasplante con esteroides y tacrolimus. No hay datos de seguimiento posterior.

- Caso 24:

Varón de 47 años, tratado durante 10 días con dexketoprofeno por cialgia, que desarrolló cuadro de hepatitis aguda de perfil hepatocelular, con ANA+ 1/640 (evolución en figura 23). En la biopsia hepática se evidenció necrosis confluyente y de interfase con presencia de células plasmáticas y formación de rosetas, además de leve fibrosis periportal incipiente. Se instauró tratamiento con esteroides y azatioprina, con respuesta completa.

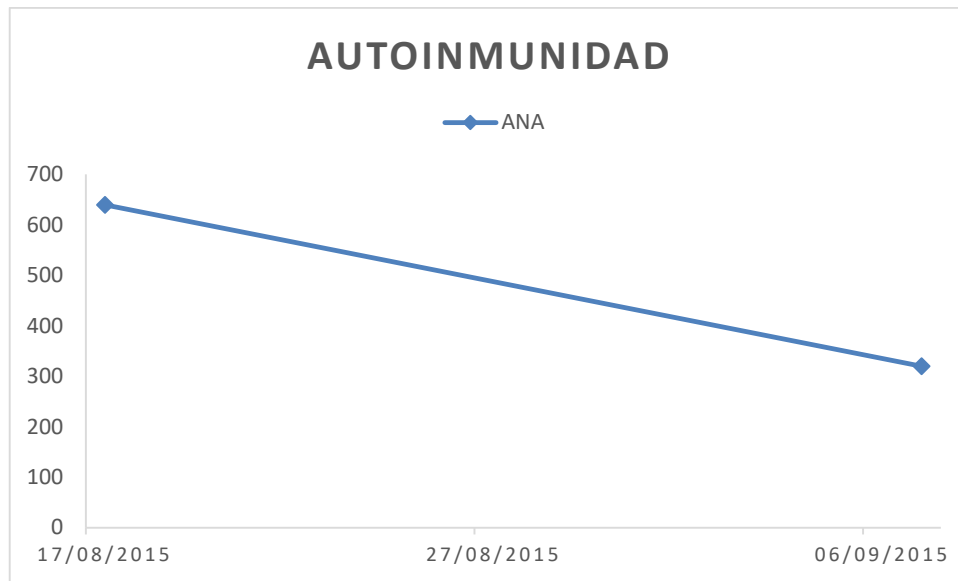


Figura 23. Evolución de autoinmunidad (caso 24)

- Caso 25:

Mujer de 58 años, tratada durante dos años con fluvastatina por dislipemia, presentó cuadro de hipertransaminasemia asintomática (perfil hepatocelular), con ANA+ 1/80, que resolvió de forma espontánea. Cuatro años más tarde, nuevo rebrote enzimático con ANA+ 1/160, realizándose biopsia hepática con evidencia de infiltrado inflamatorio linfohistiocitario, ocasionales células plasmáticas y frecuentes eosinófilos, fibrosis leve. En la figura 24 se detalla el evolutivo de la AI. El análisis HLA fue DR7, con DR3 y DR4 negativos. Este episodio también se resolvió de forma espontánea.

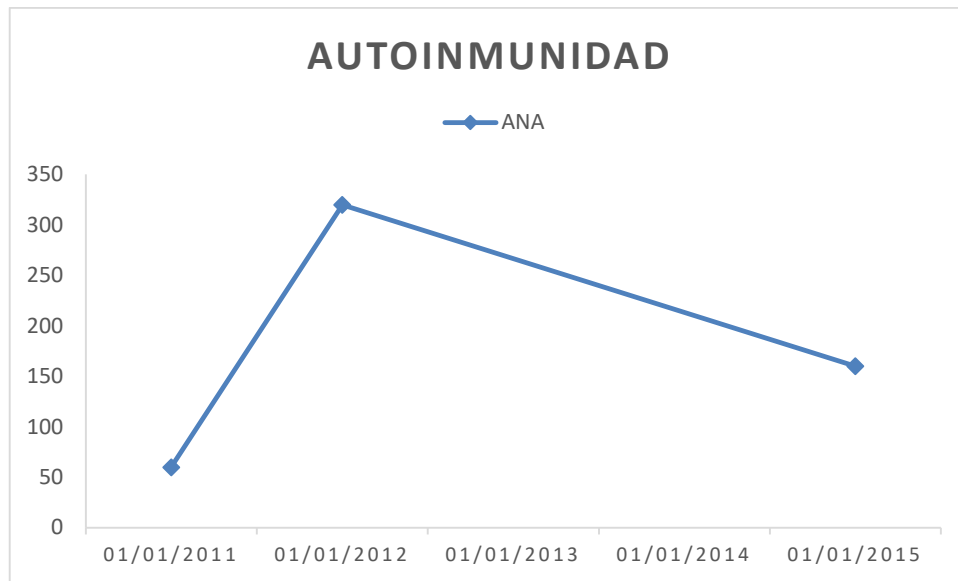


Figura 24. Evolución de la autoinmunidad (caso 25)

## 2. PERFIL HEPATOCELULAR

Los grupos en los que se han dividido los pacientes con perfil hepatocelular para su posterior análisis, son los siguientes:

- Grupo 1: DILI con autoanticuerpos positivos (DILI HC AA+) (n: 129)
- Grupo 3: DILI con autoanticuerpos negativos (DILI HC AA-) (n: 371)
- Grupo 5: HAI inducida por fármacos (DI-HAI) (n: 25)
- Grupo 6: HAI idiopática (HAI) (n: 72)

### 2.1 DILI HC AA+ vs DILI HC AA-

Se presentan en la tabla 10 los resultados de las variables de comparación en ambos grupos:

	DILI AA+ (n=129)	DILI AA neg (n=371)	Valor de p
<b>Edad media, años</b>	53±17	49±18	0,025
<b>Sexo femenino, %</b>	57	52	0,271
<b>Gravedad clínica, n/N (%)</b>			
<b>Leve</b>	31/127 (24)	127/366 (35)	0,151
<b>Moderado</b>	72/127 (57)	188/366 (51)	
<b>Severo</b>	14/127 (11)	32/366 (9)	
<b>Fatal</b>	10/127 (8)	19/366 (5)	
<b>Comorbilidades</b>			
<b>Diabetes mellitus, n/N (%)</b>	14/129 (11)	33/371 (9)	0,512
<b>Hipertensión arterial, n/N (%)</b>	22/96 (23)	60/271 (22)	0,816
<b>Síndrome metabólico, n/N (%)</b>	1/66 (2)	10/192 (5,2)	0,469
<b>Tabaquismo, n/N (%)</b>	18/80 (22,5)	31/217 (14,3)	0,091
<b>Síntomas asociados, n/N (%)</b>			
<b>Fiebre</b>	11/124 (8,9)	35/356 (9,8)	0,754
<b>Rash</b>	9/117 (7,7)	18/339 (5,3)	0,346
<b>Ictericia</b>	91/126 (72)	245/366 (67)	0,272
<b>Linfopenia</b>	15/103 (14,6)	60/323 (18,6)	0,352
<b>Eosinofilia</b>	27/121 (22,3)	69/350 (19,7)	0,541
<b>Artralgias</b>	4/70 (5,7)	8/236 (3,4)	0,379
<b>Necesidad de hospitalización, n/N (%)</b>	57/120 (47,5)	189/326 (58)	0,049
<b>Necesidad tratamiento, n/N (%)</b>	28/116 (24)	83/296 (28)	0,384
<b>Tiempo resolución (días), media</b>	205±291	298±590	0,074
<b>Fallecimiento por complicación durante ingreso, n/N (%)</b>	2/52 (3,8)	3/98 (3,1)	0,799

## Capítulo V: Resultados

<b>Fallecimiento por FHF, n/N (%)</b>	7/56 (12,5)	8/106 (7,5)	0,301
<b>Valores analíticos, media</b>			
<b>BT (x LSN)</b>	7.8±6.9	6.5±7.3	0,081
<b>AST (x LSN)</b>	26±27	24.5±47.3	0,748
<b>ALT (x LSN)</b>	29.8±23.5	27±28.2	0,326
<b>GGT (x LSN)</b>	5.7±5	5.8±6.3	0,858
<b>FA (x LSN)</b>	1.37±1	1.38±0.9	0,908
<b>TP índice (%)</b>	76.7±25	83.2±25.9	0,051

Tabla 10. Distribución de variables (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

### - Edad y sexo de los pacientes:

La edad media de los pacientes fue de 53 años (rango 15-88) en el grupo de AA+ y de 49 años (rango 11-86) en el de AA-, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,025$ ).

El porcentaje de mujeres fue superior en el grupo de AA+ (57% vs 52%), tal como se muestra en la figura 25, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,271$ ).

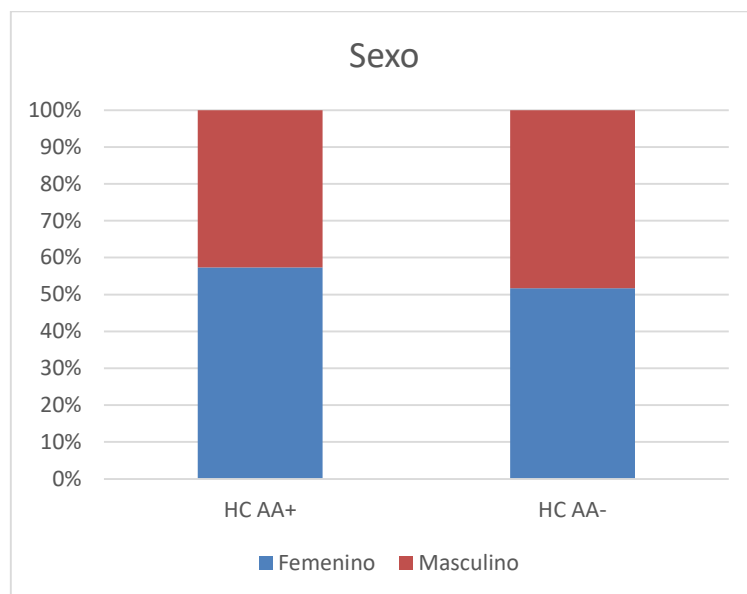


Figura 25. Distribución por sexos (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

### - Comorbilidades asociadas:

En cuanto a la patología asociada (figura 26), la diabetes mellitus y la hipertensión arterial predominaban en el grupo de AA+ frente al de AA-, 11% vs 9%,  $p=0,512$  y 23% vs 22%,  $p=0,816$ , respectivamente; al igual que el tabaquismo, 22,5% vs 14,3%,  $p=0,091$ . El síndrome metabólico fue más frecuente en el grupo AA-, 2% vs 5,2%,  $p=0,469$ .

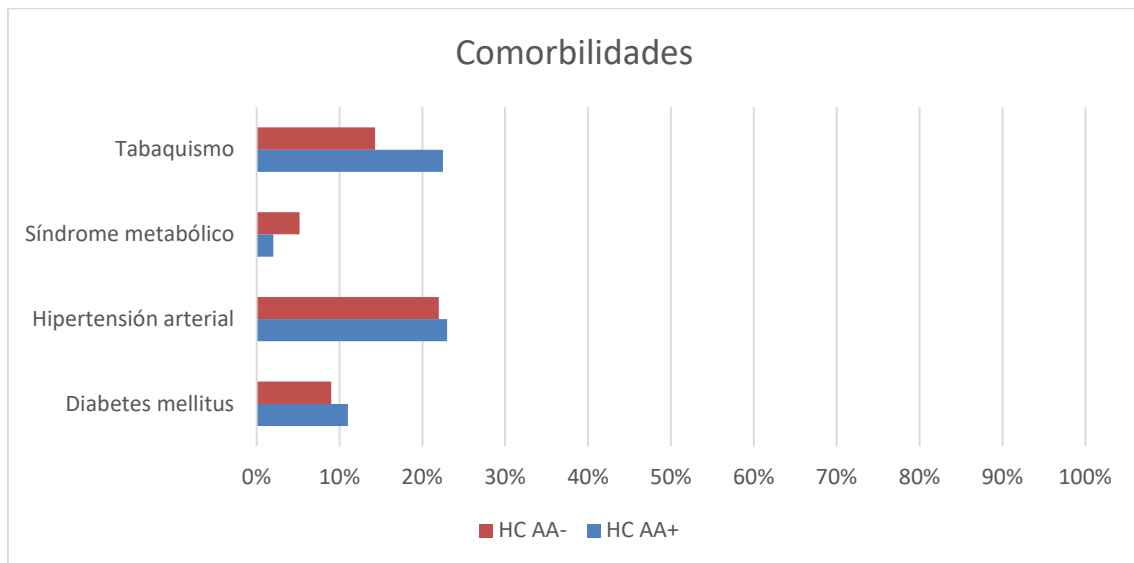


Figura 26. Distribución comorbilidades (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

### - Gravedad clínica:

Los casos de DILI con AA+ presentaron mayor gravedad clínica que el grupo de AA-, con mayor porcentaje de casos moderados, severos y fatales, aunque sin alcanzar significación estadística ( $p=0,151$ ) (figura 27).

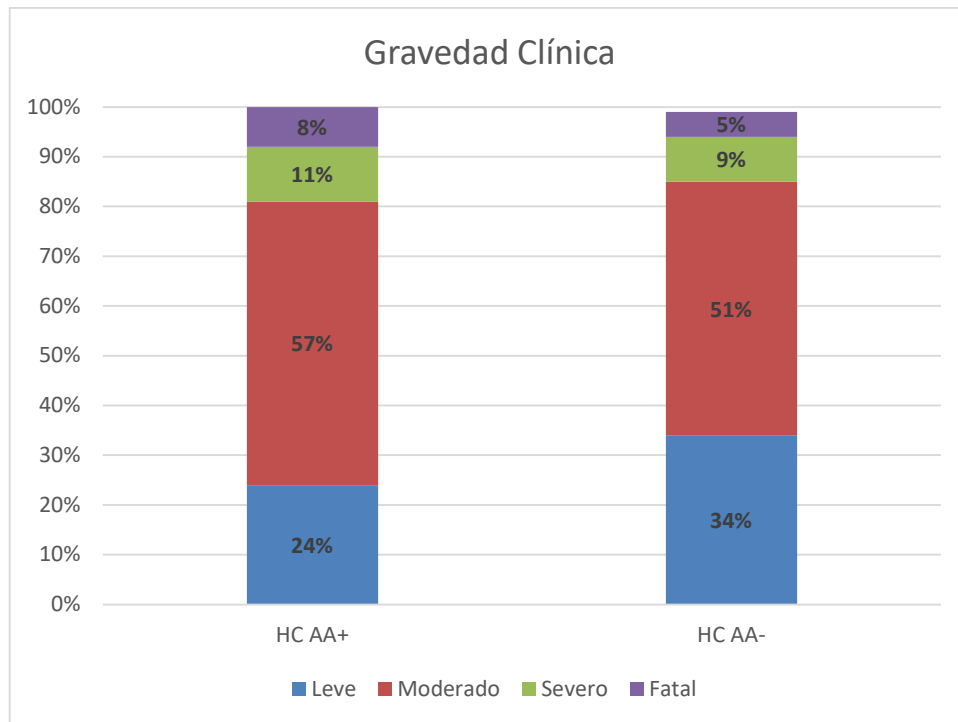


Figura 27. Distribución de la gravedad clínica (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

### - Síntomas/Signos asociados:

En cuanto a la sintomatología asociada, el rash (7,7% vs 5,3%,  $p=0.346$ ), la ictericia (72% vs 67%,  $p=0.272$ ) y las artralgias (5,7% vs 3,4%,  $p=0.379$ ) fueron más frecuentes en el grupo de AA+; siendo la fiebre más frecuente en el otro grupo (8,9% vs 9,8%,  $p=0.754$ ) (figura 28).

Con respecto a alteraciones analíticas, la eosinofilia destacó en la cohorte AA+ (22,3% vs 19,7%,  $p=0.541$ ) y la linfopenia en la AA- (14,6% vs 18,6%,  $p=0.352$ )



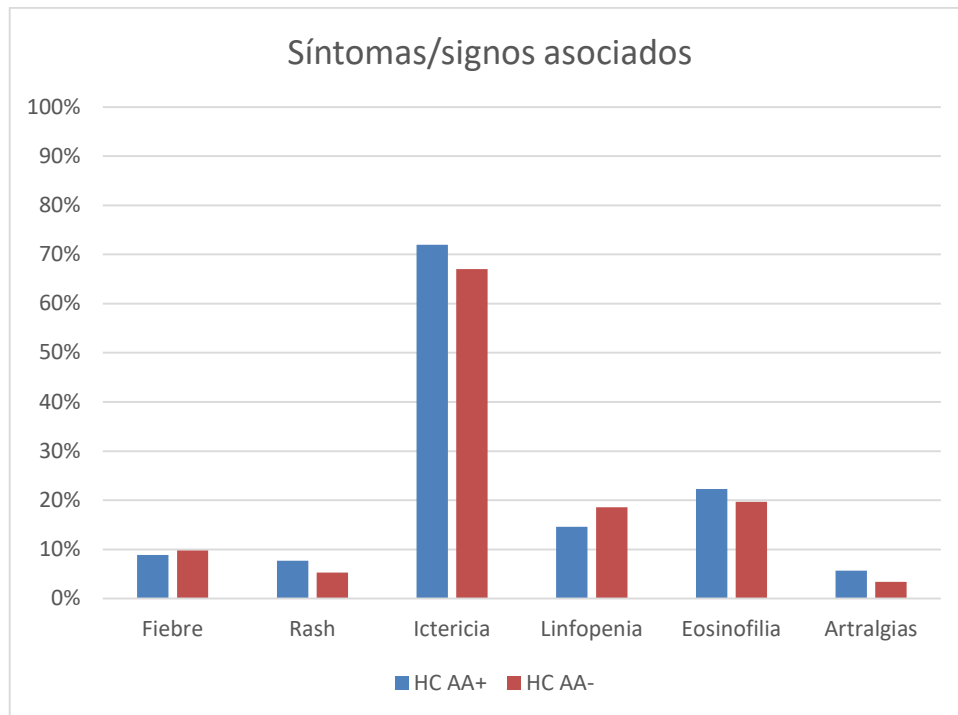


Figura 28. Distribución signos y síntomas asociados al episodio (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

### - Evolución del episodio:

En la cohorte de AA-, la necesidad de hospitalización (47,5% vs 58%,  $p=0,049$ ) y tratamiento (24% vs 28%,  $p=0,384$ ) fue mayor que en el otro grupo; así como el tiempo medio de resolución del episodio (205 días vs 298 días,  $p=0,074$ ); aunque el exitus secundario a complicaciones del ingreso (3,8% vs 3,1%,  $p=0,799$ ) o a fallo hepático fulminante (12,5% vs 7,5%,  $p=0,301$ ) fue mayor en el grupo AA+ (figura 29).

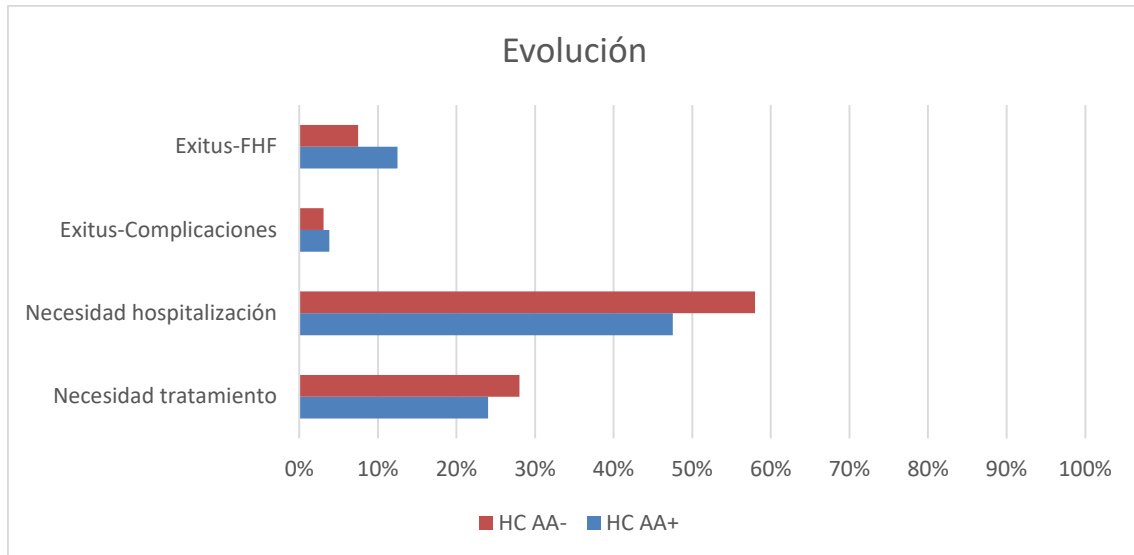


Figura 29. Evolución de los episodios (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

- Variables analíticas:

Desde el punto de vista analítico (figura 30), los casos AA+ son más severos en el momento de la presentación, con valores más elevados de BT (7,8xLSN vs 6,5xLSN,  $p=0,081$ ), AST (26xLSN vs 24,5xLSN,  $p=0,748$ ) y ALT (29,8xLSN vs 27xLSN,  $p=0,326$ ). En cuanto a GGT (5,7xLSN vs 5,8xLSN,  $p=0,858$ ) y FA (1,37xLSN vs 1,38xLSN,  $p=0,908$ ), los resultados fueron similares; y el TP fue menor en la cohorte AA+ (76,7% vs 83,2%,  $p=0,051$ ).

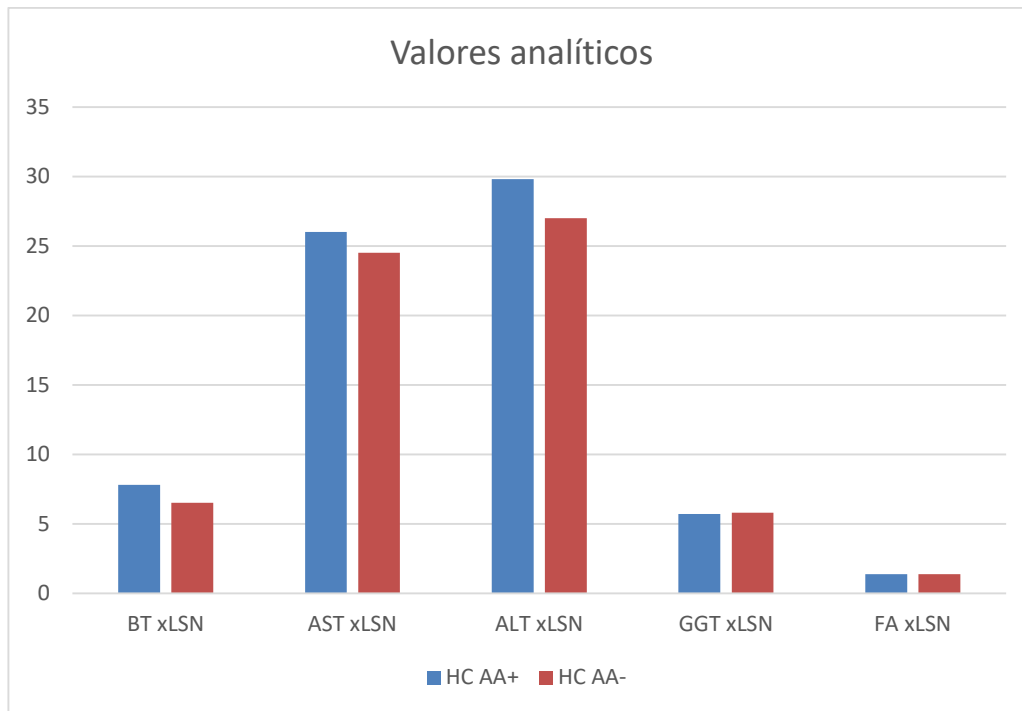


Figura 30. Distribución de las variables analíticas (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

- Fármacos causantes:

Con respecto al grupo ATC, los fármacos causantes del episodio de hepatotoxicidad se distribuyeron de la forma que se presenta en la figura 31, siendo los grupos A (aparato digestivo y metabolismo), J (antiinfecciosos), N (sistema nervioso central) y M (aparato musculoesquelético), los más frecuentes en ambas cohortes ( $p=0,697$ ).

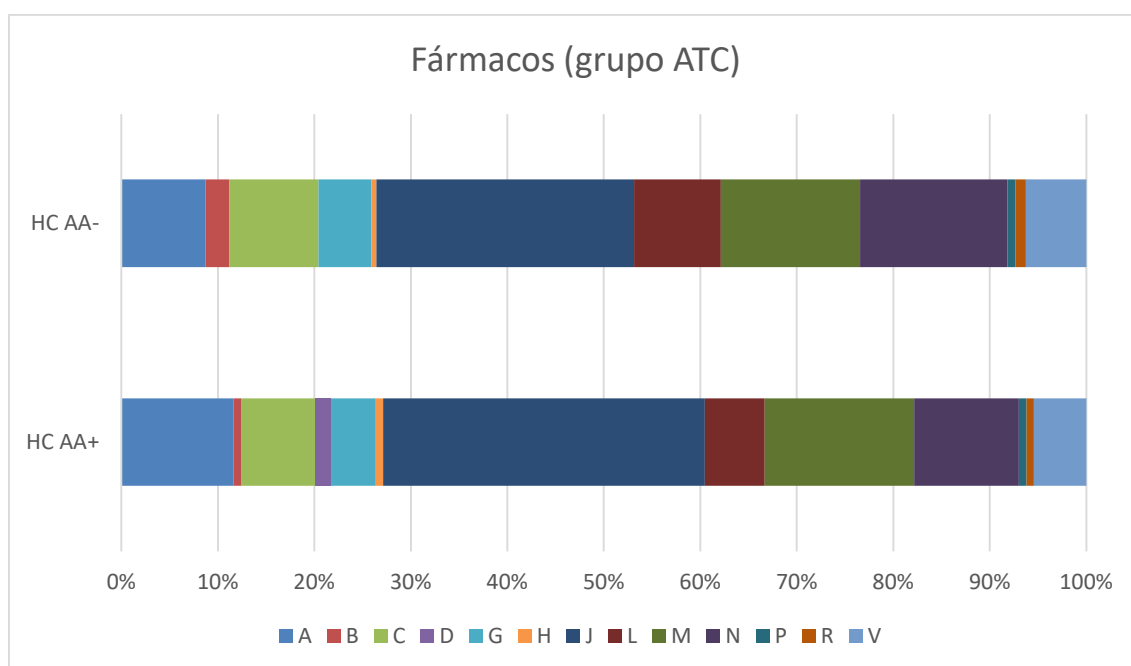


Figura 31. Distribución fármacos según grupos ATC (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

En cuanto a los principios activos, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,702$ ). En la tabla 11 se detallan los fármacos más frecuentes en ambas cohortes (en torno al 40% del total de ambos grupos).

DILI HC AA+			DILI HC AA-		
Principio activo	Nº casos	% casos	Principio activo	Nº casos	% casos
Amox-clavulánico	20	15,5	Amox-clavulánico	49	13,2
Diclofenaco	7	5,4	Diclofenaco	13	3,5
Ebrotidina	7	5,4	Flutamida	11	3
Isoniacida	5	3,9	Nimesulide	10	2,6
Atorvastatina	4	3,1	Ibuprofeno	10	2,6
Ibuprofeno	4	3,1	Isoniacida	9	2,4
Anti-TBC*	4	3,1	Ebrotidina	8	2,1
Herbalife	3	2,3	Anti-TBC*	7	1,9
Minociclina	3	2,3	Simvastatina	7	1,9
Nitrofurantoína	3	2,3	Ciproterona	6	1,6
Estanozolol	3	2,3	Estanozolol	6	1,6
			Fenofibrato	6	1,6
			Camelia sinensis	6	1,6
*Anti-TBC: Rifampicina+Isoniacida+Pirazinamida					

Tabla 11. Fármacos más frecuentes en las cohortes (DILI HC AA+ vs DILI HC AA-)

## Capítulo V: Resultados

### 2.2 DILI HC AA+ vs DI-HAI

Se presentan en la tabla 12 los resultados de las variables de comparación en ambos grupos:

	DILI AA+ (n=129)	DI-HAI (n=25)	Valor de p
<b>Edad media, años</b>	53±17	55,8±16	0,574
<b>Sexo femenino, %</b>	57	60	0,807
<b>Gravedad clínica, n/N (%)</b>			
<b>Leve</b>	31/127 (24)	6/25 (24)	0,974
<b>Moderado</b>	72/127 (57)	15/25 (60)	
<b>Severo</b>	14/127 (11)	2/25 (8)	
<b>Fatal</b>	10/127 (8)	2/25 (8)	
<b>Comorbilidades</b>			
<b>Diabetes mellitus, n/N (%)</b>	14/129 (11)	3/25 (12)	0,867
<b>Hipertensión arterial, n/N (%)</b>	22/96 (3)	7/24 (29,2)	0,522
<b>Síndrome metabólico, n/N (%)</b>	1/66 (2)	0/16 (0)	0,481
<b>Tabaquismo, n/N (%)</b>	18/80 (22,5)	4/21 (19)	0,733
<b>Síntomas asociados, n/N (%)</b>			
<b>Fiebre</b>	11/124 (8,9)	0/24 (0)	0,129
<b>Rash</b>	9/117 (7,7)	0/23 (0)	0,169
<b>Ictericia</b>	91/126 (72)	18/25 (72)	0,982
<b>Linfopenia</b>	15/103 (14,6)	1/22 (4,5)	0,202
<b>Eosinofilia</b>	27/121 (22,3)	5/25 (20)	0,799
<b>Artralgias</b>	4/70 (5,7)	2/15 (13,3)	0,296
<b>Autoinmunidad</b>			
<b>ANA +, %</b>	65,1	88	0,024
<b>ASMA +, n/N (%)</b>	48/119 (40,3)	11/24 (45,8)	0,618
<b>AntiLKM, n/N (%)</b>	7/95 (7,4)	0/18 (0)	0,234
<b>Necesidad de hospitalización, n/N (%)</b>	57/120 (47,5)	11/22 (50)	0,829
<b>Necesidad tratamiento, n/N (%)</b>	28/116 (24)	20/25 (80)	<0,0001
<b>Tiempo resolución (días), media</b>	205±291	181±207	0,793
<b>Fallecimiento por complicación durante ingreso, n/N (%)</b>	2/52 (3,8)	0/8 (0)	0,573
<b>Fallecimiento por FHF, n/N (%)</b>	7/56 (12,5)	0/7 (0)	0,321
<b>Valores analíticos, media</b>			
<b>BT (x LSN)</b>	7.8±6.9	7±7	0,587
<b>AST (x LSN)</b>	26±27	25±15	0,888
<b>ALT (x LSN)</b>	29.8±23.5	28±14	0,711
<b>GGT (x LSN)</b>	5.7±5	8.7±6	0,014
<b>FA (x LSN)</b>	1.37±1	1.7±0.8	0,111
<b>TP índice, (%)</b>	76,7±25	73±22	0,598

Tabla 12. Distribución de las variables (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

- Edad y sexo de los pacientes:

La edad de media de los pacientes fue de 53 años (rango 15-88) en el grupo de AA+ y de 56 años (rango 15-86) en el de DI-HAI, aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p=0,574$ ) (figura 32).

El porcentaje de mujeres fue superior en el grupo DI-HAI (57,4% vs 60%,  $p=0,807$ ).

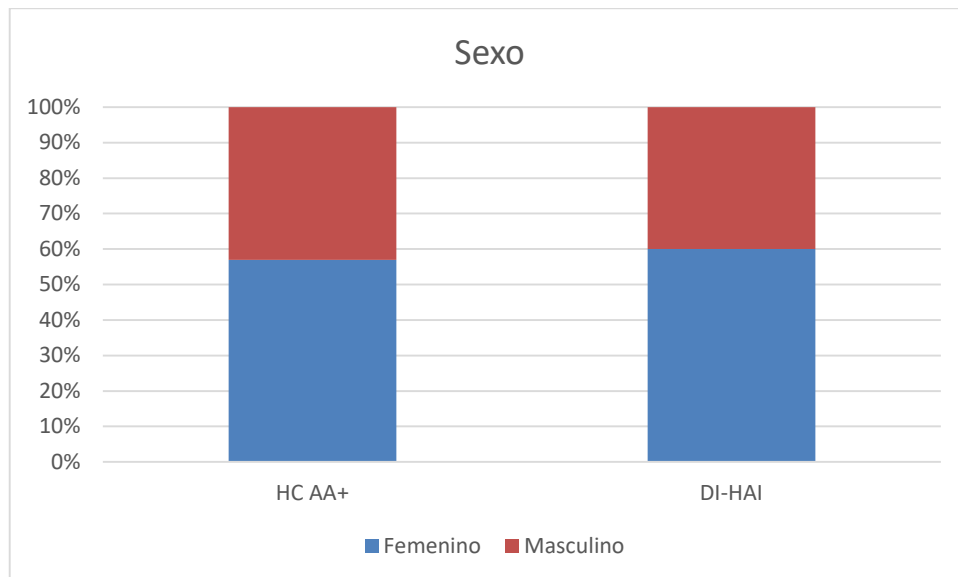


Figura 32. Distribución por sexos (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

- Comorbilidades asociadas:

En cuanto a la patología asociada (figura 33), la diabetes mellitus y la hipertensión arterial fueron más frecuentes en el grupo DI-HAI, 11% vs 12%,  $p=0,867$  y 23% vs 29%,  $p=0,522$ , respectivamente.

En cambio, el tabaquismo y el síndrome metabólico predominaron en el grupo AA+, 22,5% vs 19%,  $p=0,733$ , y 2% vs 0%,  $p=0,481$ , respectivamente.

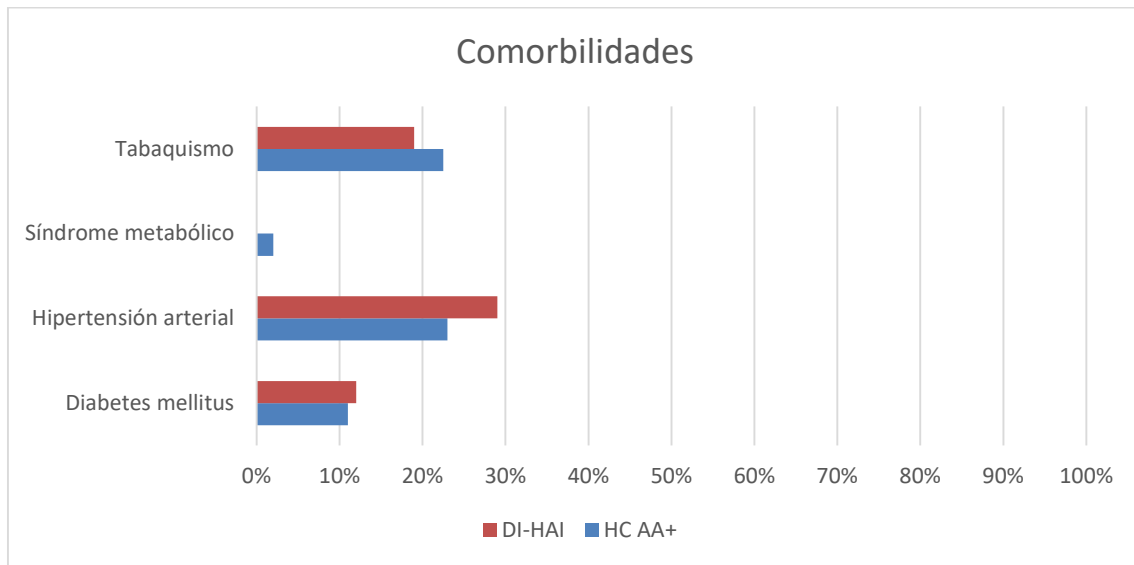


Figura 33. Comorbilidades en ambos grupos (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

- Gravedad clínica:

La distribución de gravedad (figura 34) en ambos grupos fue similar para todas las categorías ( $p=0,974$ ).

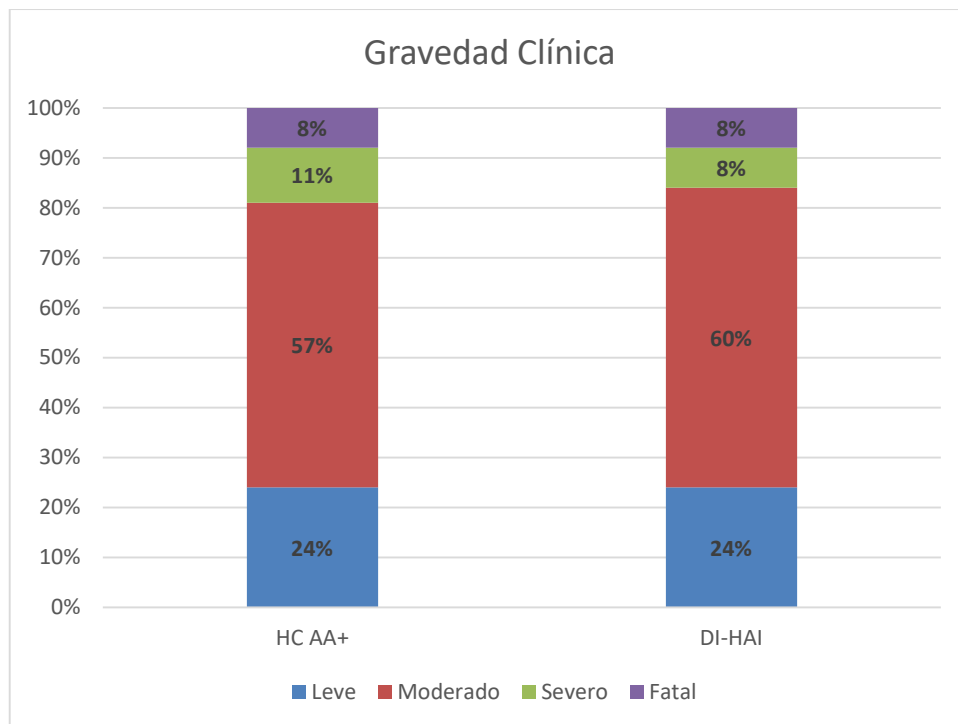


Figura 34. Gravedad clínica en ambos grupos (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

### - Síntomas/signos asociados:

En cuanto a la sintomatología asociada (figura 35), la fiebre (8,9% vs 0%,  $p=0,129$ ) y el rash (7,7% vs 0%,  $p=0,169$ ) fueron más frecuentes en el grupo AA+, las artralgias en el DI-HAI (5,7% vs 13,3%,  $p=0,269$ ) y no hubo diferencias en cuanto a la ictericia (72% en ambos grupos,  $p=0,982$ ).

En relación con las alteraciones analíticas, tanto la linfopenia (14,6% vs 4,5%,  $p=0,202$ ) como la eosinofilia (22,3% vs 20%,  $p=0,799$ ) fueron más frecuentes en el grupo AA+.

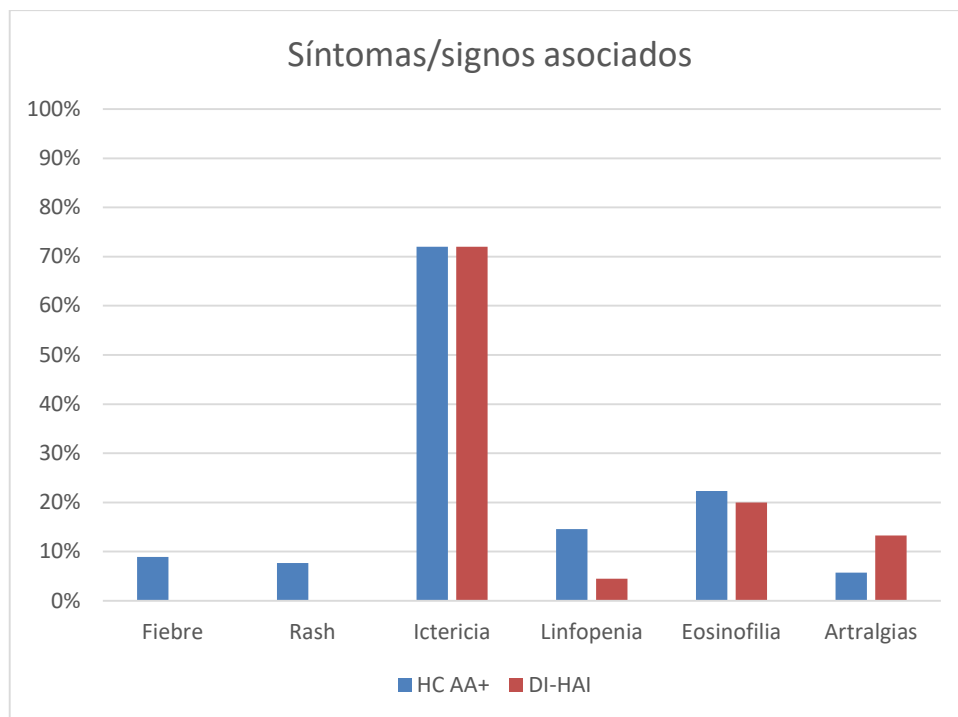


Figura 35. Síntomas y signos asociados (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

### - Autoanticuerpos:

La distribución de autoanticuerpos en ambas cohortes se presenta en la figura 36, tanto ANA+ (65,1% vs 88%,  $p=0,024$ ), como ASMA+ (40,3% vs 45,8%,  $p=0,618$ ) predominaron en el grupo DI-HAI, alcanzando la significación



estadística en el primero de ellos. Los AntiLKM sólo se encontraron en el grupo AA+ (7,4% vs 0%,  $p=0,234$ ).

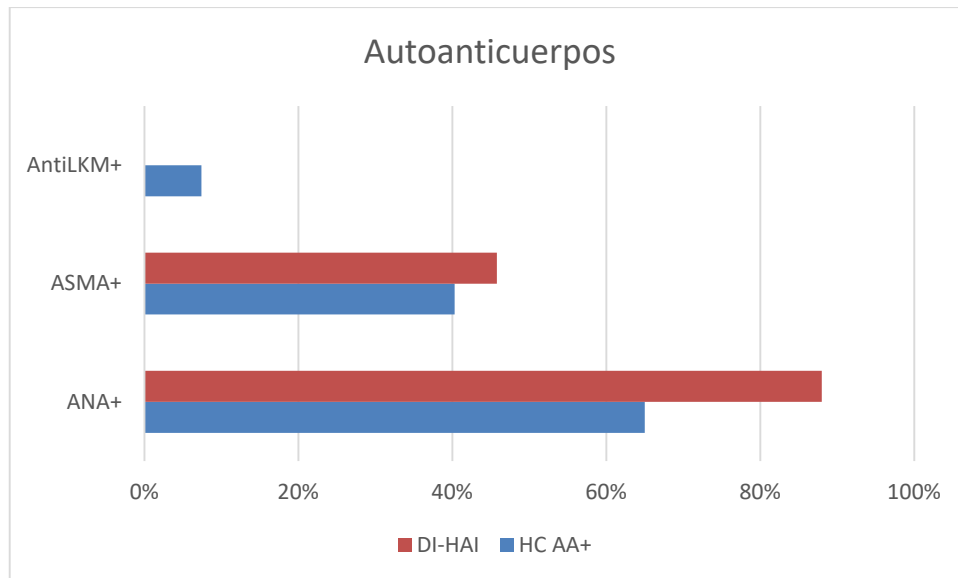


Figura 36. Distribución de autoanticuerpos (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

- Evolución del episodio:

En el grupo DI-HAI, la necesidad de tratamiento (24% vs 80%,  $p<0,0001$ ) y de hospitalización (47,5% vs 50%,  $p=0,829$ ) fue superior al grupo AA+, en cambio los días de resolución del episodio fueron menores (205 días vs 181 días,  $p=0,793$ ) (figura 37).

No se produjeron exitus en el grupo DI-HAI, ni debido a complicaciones durante el ingreso (3,8% vs 0%,  $p=0,573$ ) ni a FHF (12,5% vs 0%,  $p=0,321$ ).

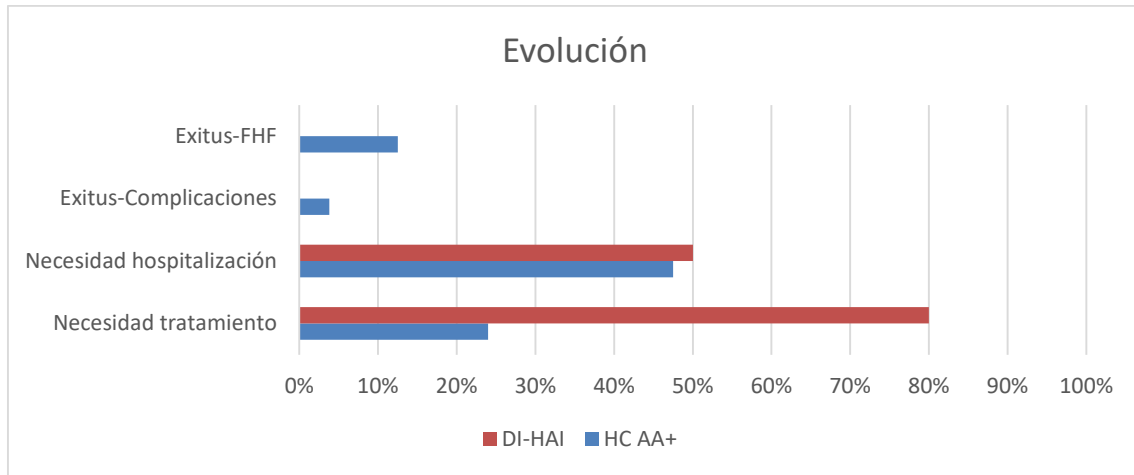


Figura 37. Evolución de los episodios (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

- Variables analíticas:

Desde el punto de vista analítico (figura 38), los casos AA+ presentaron valores más elevados de BT (7,8xLSN vs 7xLSN,  $p=0,587$ ), AST (26xLSN vs 25xLSN,  $p=0,888$ ) y ALT (29,8xLSN vs 28xLSN,  $p=0,711$ ) en el momento de la presentación. Por el contrario, tanto GGT (5,7xLSN vs 8,7xLSN,  $p=0,014$ ), como FA (1,37xLSN vs 1,7xLSN,  $p=0,111$ ) fueron discretamente más elevados en la cohorte DI-HAI; y el TP fue menor en este último grupo (76,7% vs 73%,  $p=0,598$ ).

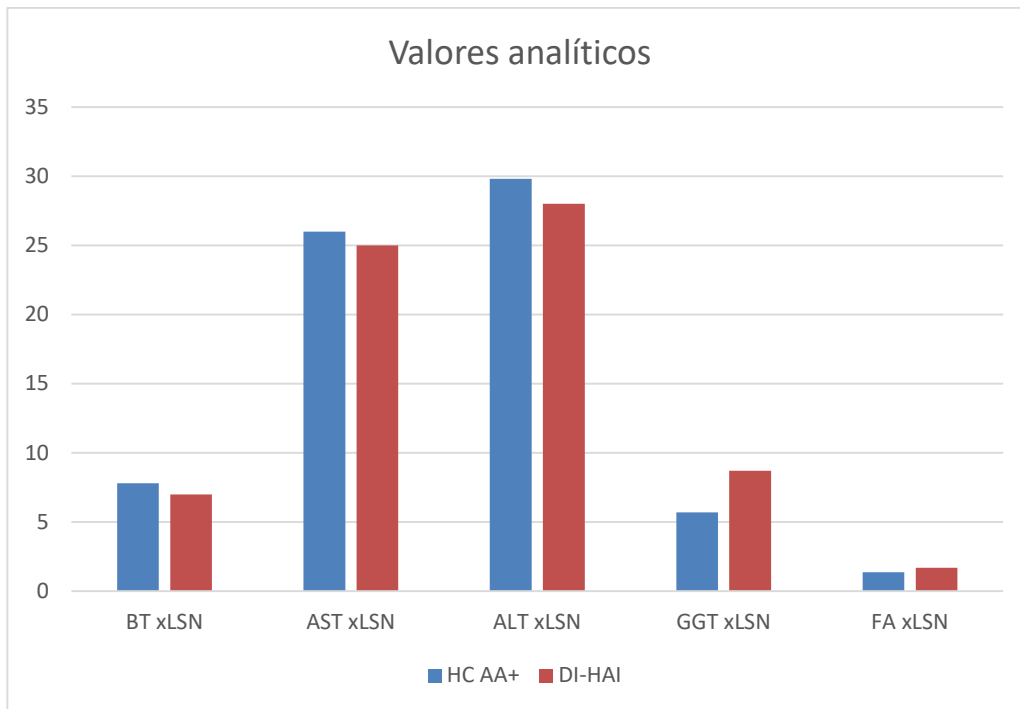


Figura 38. Distribución de las variables analíticas (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

- Fármacos causantes:

Con respecto al grupo ATC, los fármacos responsables del episodio se distribuyeron de la forma que se muestra en la figura 39. Los grupos A (aparato digestivo y metabolismo) y C (aparato cardiovascular) fueron los predominantes en la cohorte DI-HAI, y además más frecuentes con respecto al otro grupo ( $p=0,259$ ).

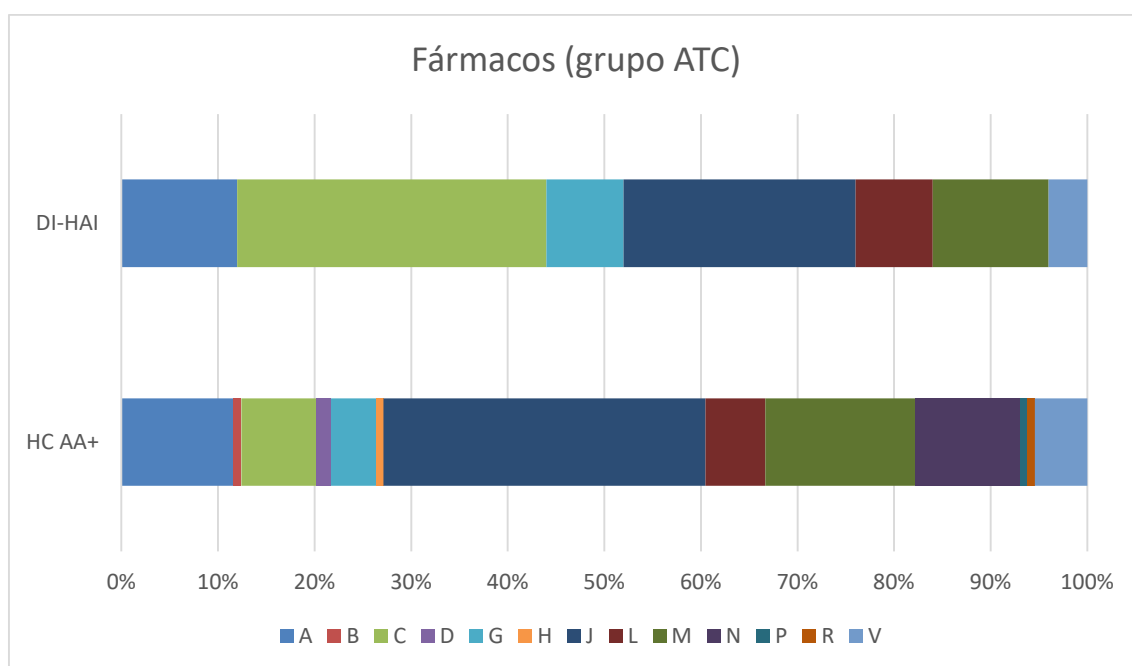


Figura 39. Distribución fármacos según grupos ATC (DILI HC AA+ vs DI-HAI)

En cuanto a los principios activos, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,259$ ). En la tabla 13 se detallan los fármacos más frecuentes en ambas cohortes (en torno al 50% del total en ambos grupos).

DILI HC AA+			DI-HAI		
Principio activo	Nº casos	% casos	Principio activo	Nº casos	% casos
Amox-clavulánico	20	15,5	Fluvastatina	3	12
Diclofenaco	7	5,4	Nitrofurantoína	2	8
Ebrotidina	7	5,4	Ciproterona	2	8
Isoniacida	5	3,9	Amox-clavulánico	1	4
Atorvastatina	4	3,1	Atorvastatina	1	4
Ibuprofeno	4	3,1	Simvastatina	1	4
Anti-TBC*	4	3,1	Minociclina	1	4
Herbalife	3	2,3			
Minociclina	3	2,3			
Nitrofurantoína	3	2,3			
Estanozolol	3	2,3			

\*Anti-TBC: Rifampicina+Isoniacida+Pirazinamida

Tabla 13. Fármacos más frecuentes en las cohortes

## Capítulo V: Resultados

### 2.3. DI-HAI vs HAI

Se presentan en la tabla 14 los resultados de las variables de comparación en ambos grupos:

	DI-HAI (n=25)	HAI idiopática (n=72)	Valor de p
<b>Edad media, años</b>	55.8±16	53±15	0,536
<b>Sexo femenino, %</b>	60	74	0,200
<b>Comorbilidades, %</b>			
<b>Diabetes mellitus, n/N (%)</b>	3/25 (12)	1/72 (1,4)	0,022
<b>Hipertensión arterial, n/N (%)</b>	7/24 (29,2)	7/72 (9,7)	0,019
<b>Ictericia, %</b>	72	37,5	0,003
<b>Autoinmunidad, n/N (%)</b>			
<b>ANA+</b>	22/25 (88)	55/68 (81)	0,420
<b>ASMA+</b>	11/24 (45,8)	31/45 (69)	0,062
<b>Anti LKM1+</b>	0/18 (0)	4/22 (18)	0,057
<b>Título ANA, n/N (%)</b>			
<b>1/10240</b>	1/20 (5)	0/53 (0)	0,110
<b>1/2560</b>	0/20 (0)	4/53 (7,5)	
<b>1/1280</b>	4/20 (20)	8/53 (15)	
<b>1/640</b>	3/20 (15)	2/53 (3,8)	
<b>1/320</b>	4/20 (20)	17/53 (32)	
<b>1/160</b>	6/20 (30)	14/53 (26,4)	
<b>1/80</b>	1/20 (5)	8/53 (15)	
<b>1/60</b>	1/20 (5)	0/53 (0)	
<b>Título ASMA, n/N (%)</b>			
<b>1/1280</b>	0/10 (0)	4/30 (13,3)	0,005
<b>1/640</b>	3/10 (30)	4/30 (13,3)	
<b>1/320</b>	1/10 (10)	7/30 (23,3)	
<b>1/160</b>	1/10 (10)	9/30 (30)	
<b>1/80</b>	3/10 (30)	4/30 (13,3)	
<b>1/40</b>	2/10 (20)	1/30 (3,3)	
<b>1/20</b>	0/10 (0)	1/30 (3,3)	
<b>HLA DR3+, n/N (%)</b>	4/13 (31)	27/45 (60)	0,099
<b>HLA DR4+, n/N (%)</b>	4/13 (31)	9/45 (20)	0,706
<b>Otras enfermedades AI, n/N (%)</b>	6/25 (24)	22/72 (31)	0,533
<b>Biopsia (Suzuki), n/N (%)</b>			
<b>Inflamación portal severa</b>	7/16 (43,7)	25/46 (54,3)	0,146
<b>Linfocitos intra-acinares prominentes</b>	6/16 (37,5)	7/46 (15)	
<b>Eosinófilos intra-acinares prominentes</b>	2/16 (12,5)	4/46 (8,7)	
<b>Colestasis canalicular</b>	2/16 (12,5)	3/46 (6,5)	
<b>Céls plasmáticas portales prominentes</b>	3/16 (18,7)	13/46 (28,2)	
<b>Formación de rosetas</b>	2/16 (12,5)	6/46 (13)	
<b>Cualquier nivel de fibrosis</b>	11/16 (69)	36/46 (78)	
<b>Neutrófilos portales prominentes</b>	0/16 (0)	2/46 (4)	

## Capítulo V: Resultados

<b>Colestasis hepatocelular</b>	1/16 (6,25)	0/46 (0)	
<b>Necrosis focal severa</b>	2/16 (12,5)	4/46 (9)	
<b>Fibrosis biopsia (Metavir), n/N (%)</b>			
<b>F0</b>	2/16 (12,5)	7/60 (11,7)	
<b>F1</b>	5/16 (31)	18/60 (30)	
<b>F1-F2</b>	2/16 (12,5)	1/60 (1,7)	
<b>F2</b>	1/16 (6,25)	14/60 (23,3)	0,057
<b>F2-F3</b>	2/16 (12,5)	1/60 (1,7)	
<b>F3</b>	1/16 (6,25)	16/60 (26,7)	
<b>F4</b>	3/16 (18,7)	3/60 (5)	
<b>Necesidad tratamiento, n/N (%)</b>	20/25 (80)	63/67 (94)	0,044
<b>Tipo tratamiento, n/N (%)</b>			
<b>CTC sin IM (AZA)</b>	8/20 (40)	26/59 (44)	0,698
<b>CTC con IM (AZA)</b>	10/20 (50)	33/59 (56)	0,978
<b>Otros</b>	2/20 (10)	----	-----
<b>Respuesta al tratamiento, n/N (%)</b>			
<b>Completa</b>	16/17 (94)	48/59 (81)	0,075
<b>Recaída</b>	0/17 (0)	6/59 (10)	
<b>Tiempo resolución (días), media</b>	181±207	154±142	0,660
<b>HAI score pretratamiento, media</b>	15±3	16±3	0,131
<b>Valores analíticos, media</b>			
<b>BT (x LSN)</b>	7±7	3±4	0,028
<b>AST (x LSN)</b>	25±15	13±12	<0,001
<b>ALT (x LSN)</b>	28±14	16±20	0,008
<b>GGT (x LSN)</b>	8.7±6	6±5	0,034
<b>FA (x LSN)</b>	1.7±0.8	1,7±1,4	0,984

Tabla 14. Distribución de las variables (DI-HAI vs HAI idiopática)

- Edad y sexo de los pacientes:

La edad media de los pacientes fue de 56 años (rango 15-86) en el grupo DI-HAI, frente a 53 años (rango 17-80) en el grupo HAI (p=0,536).

El porcentaje de mujeres fue superior en el grupo HAI (60% vs 74%, p=0,200) (figura 40).

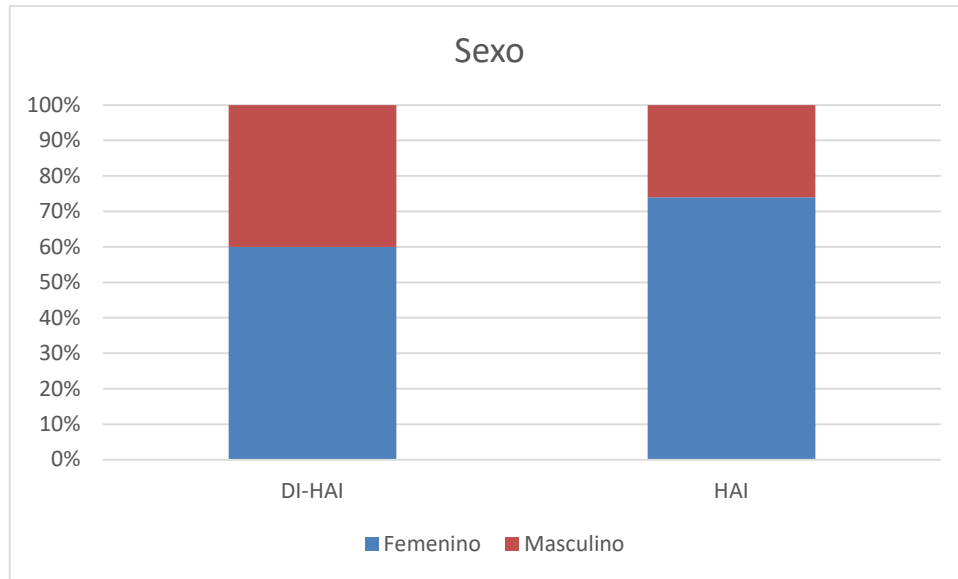


Figura 40. Distribución por sexos (DI-HAI vs HAI idiopática)

- Comorbilidades asociadas:

Tanto la hipertensión arterial como la diabetes mellitus predominaron en el grupo DI-HAI, 29% vs 9,7%,  $p=0,019$  y 12% vs 1,4%,  $p=0,022$ , respectivamente (figura 41).

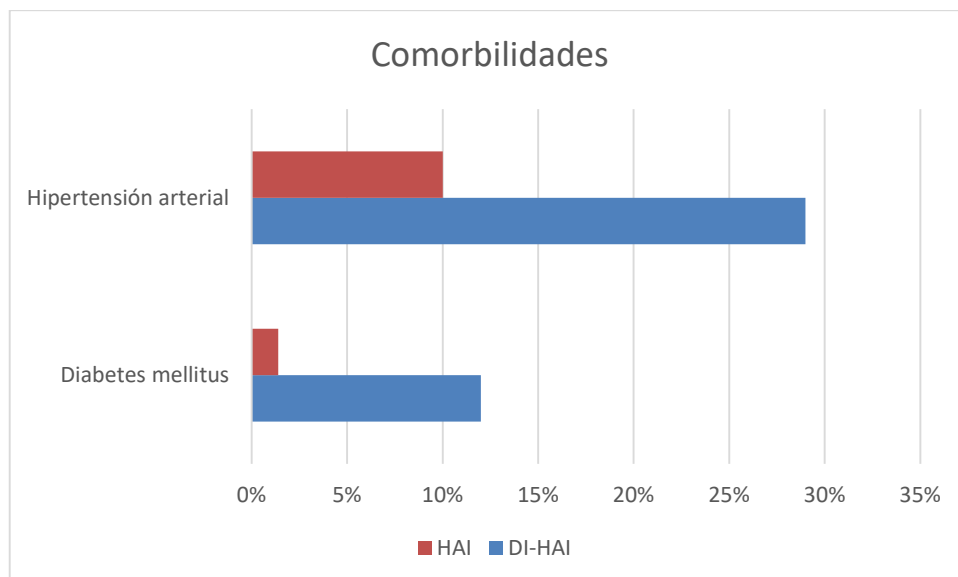


Figura 41. Distribución comorbilidades (DI-HAI vs HAI idiopática)

### - Autoinmunidad:

La distribución de autoanticuerpos en ambas cohortes se presenta en la figura 42, predominando los ANA+ en el grupo DI-HAI (88% vs 81%,  $p=0,420$ ); por el contrario, los ASMA+ (45,8% vs 69%,  $p=0,062$ ) y los AntiLKM+ (0% vs 18%,  $p=0,057$ ) fueron más frecuentes en la cohorte HAI.

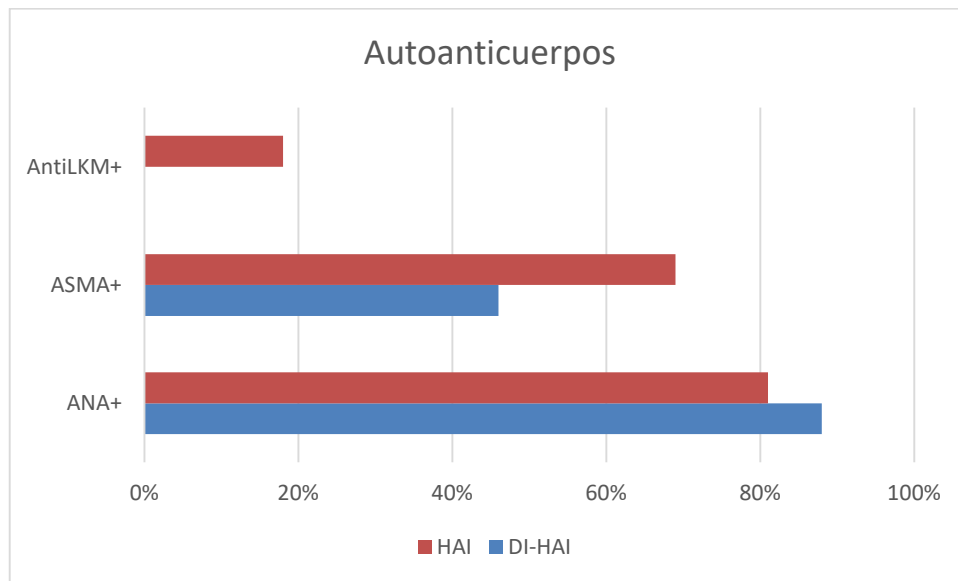


Figura 42. Distribución de autoanticuerpos (DI-HAI vs HAI idiopática)

Los títulos de ANA se distribuyeron como se muestra en la figura 43. La determinación 1/160 fue la más frecuente en el grupo DI-HAI, y la titulación 1/320 en el grupo HAI ( $p=0,110$ ).



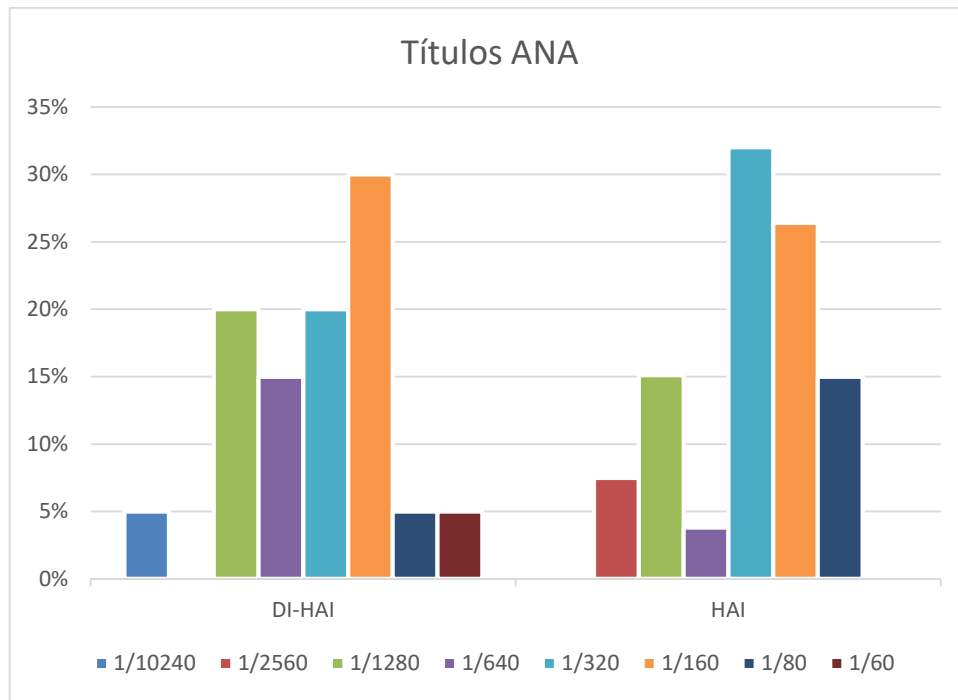


Figura 43. Distribución de títulos de ANA (DI-HAI vs HAI idiopática)

En cuanto a los títulos de ASMA (figura 44), las titulaciones 1/640 y 1/80 fueron más frecuentes en la cohorte DI-HAI y la titulación 1/160 en el grupo HAI ( $p=0,005$ ).

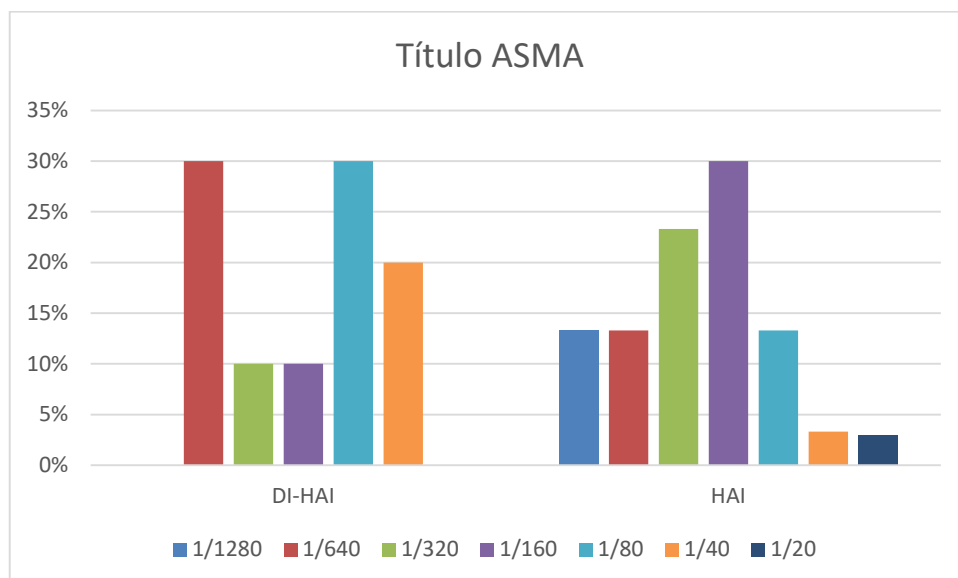


Figura 44. Distribución de títulos de ASMA (DI-HAI vs HAI idiopática)

La presencia de HLA-DR3+ (figura 45) fue más frecuente en el grupo HAI (31% vs 60%,  $p=0,099$ ), y el HLA-DR4+ en el grupo DI-HAI (31% vs 20%,  $p=0,706$ ).

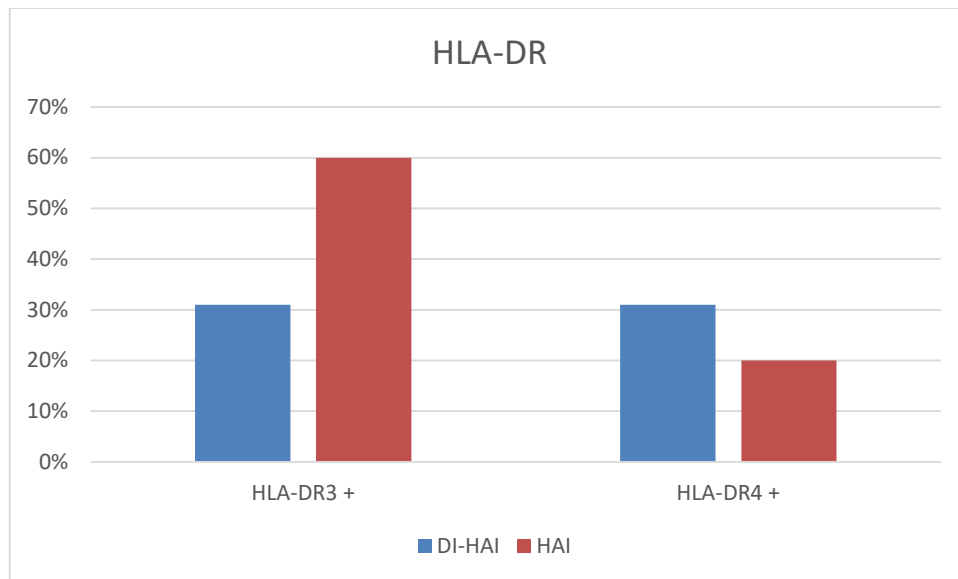


Figura 45. Distribución HLA-DR (DI-HAI vs HAI idiopática)

- Biopsia hepática:

En la figura 46 se muestra la distribución de los grados de fibrosis evidenciados en los especímenes de biopsia disponibles. Se evidenció un grado igual o superior a F2 en el grupo DI-HAI en un 44% frente a un 56,6% en la cohorte HAI, aunque el porcentaje de F4 fue superior en la cohorte DI-HAI (18,8% vs 5%) ( $p=0,057$ )

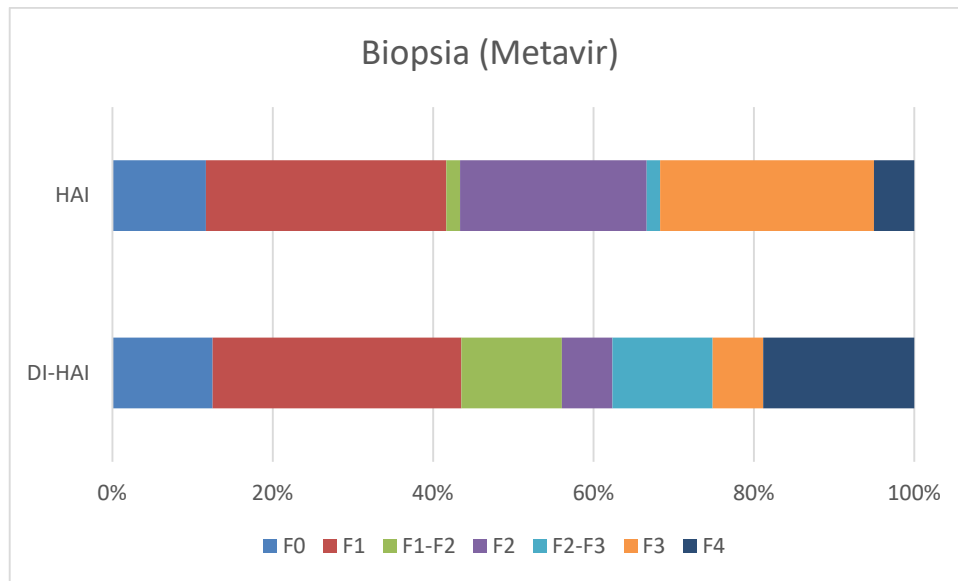


Figura 46. Distribución grados de fibrosis en la biopsia (DI-HAI vs HAI idiopática)

En cuanto a las características histológicas (figura 47) predominantes según Suzuki, en ambos grupos predominó la evidencia de cualquier nivel de fibrosis (69% vs 78%) y la inflamación portal severa fue más frecuente en el grupo HAI (54,3% vs 43,7%). La presencia de plasmáticas predominó en los pacientes HAI (28% vs 19%). La colestasis hepatocelular (6,25%) sólo se evidenció en el grupo DI-HAI ( $p=0,146$ ).

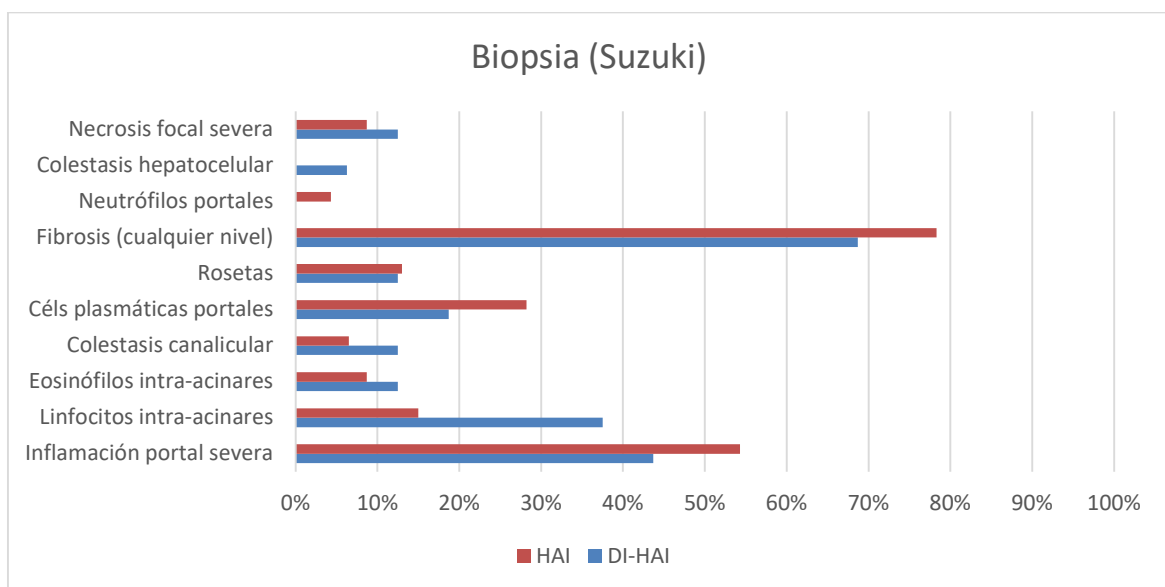


Figura 47. Distribución características histológicas (DI-HAI vs HAI idiopática)

### - Evolución del episodio:

La necesidad de tratamiento fue superior en el grupo HAI (80% vs 94%,  $p=0,044$ ), requiriendo en mayor medida asociar inmunosupresión (azatioprina) al tratamiento esteroideo en ambos grupos (55% vs 56%,  $p=0,978$ ). La cohorte DI-HAI presentó más frecuentemente una respuesta completa (94% vs 81%,  $p=0,075$ ) y no se evidenciaron recaídas (0% vs 10%,  $p=0,075$ ). El HAI-score pre-tratamiento fue similar en ambos grupos (15 vs 16,  $p=0,131$ ) (figura 48).

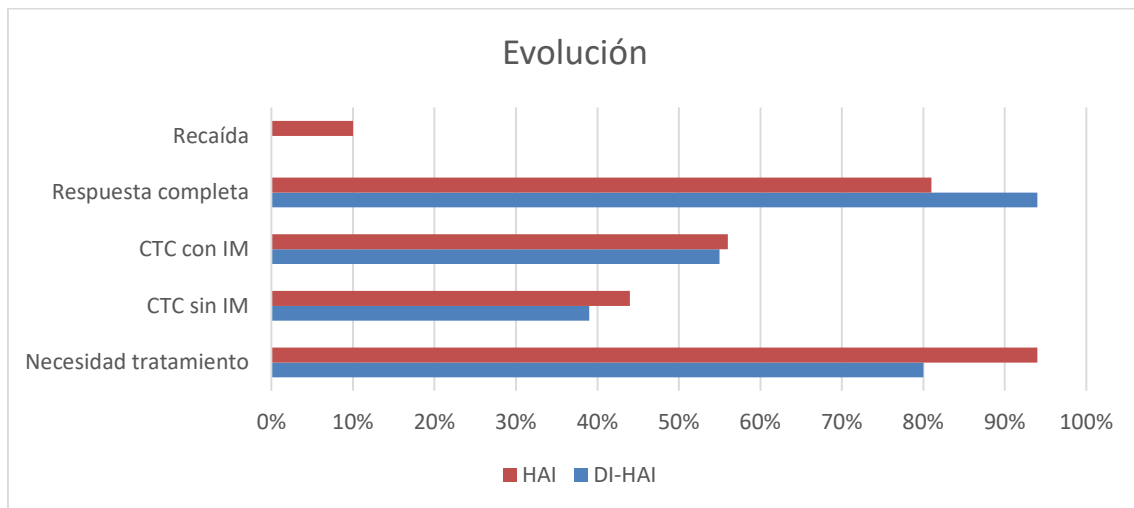


Figura 48. Evolución de los episodios (DI-HAI vs HAI idiopática)

### - Variables analíticas:

Desde el punto de vista analítico (figura 49), los casos DI-HAI presentaron valores más elevados de BT (7xLSN vs 3xLSN,  $p=0,028$ ), AST (25xLSN vs 13xLSN,  $p<0,001$ ), ALT (28xLSN vs 16xLSN,  $p=0,008$ ) y GGT (8,7xLSN vs 6xLSN,  $p=0,034$ ) en el momento del debut, alcanzando en todos la significación estadística. Por el contrario, los valores de FA (1,7xLSN vs 1,7xLSN,  $p=0,984$ ) fueron similares en ambas cohortes.

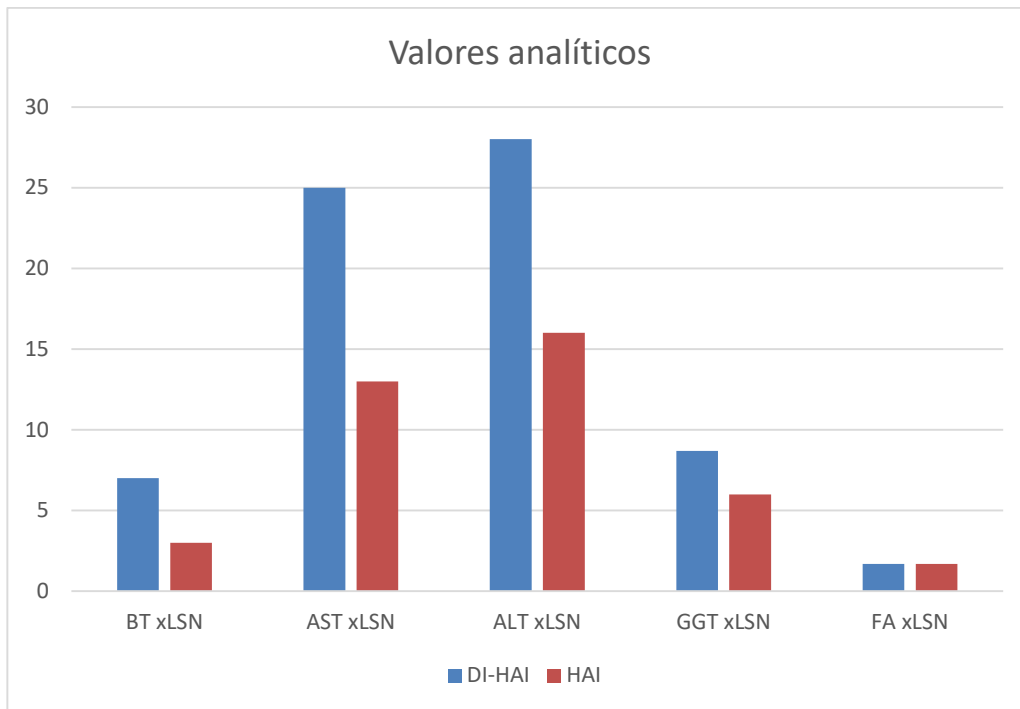


Figura 49. Distribución de las variables analíticas (DI-HAI vs HAI idiopática)

- Fármacos causantes:

Con respecto al grupo ATC, los fármacos responsables de los casos DI-HAI y la comedicación de los pacientes HAI se distribuyeron como se muestra en la figura 50. 39 pacientes de la cohorte HAI tenían medicación concomitante (un total de 72 fármacos). El grupo C (aparato cardiovascular) fue el predominante en ambas cohortes (32% vs 26%).

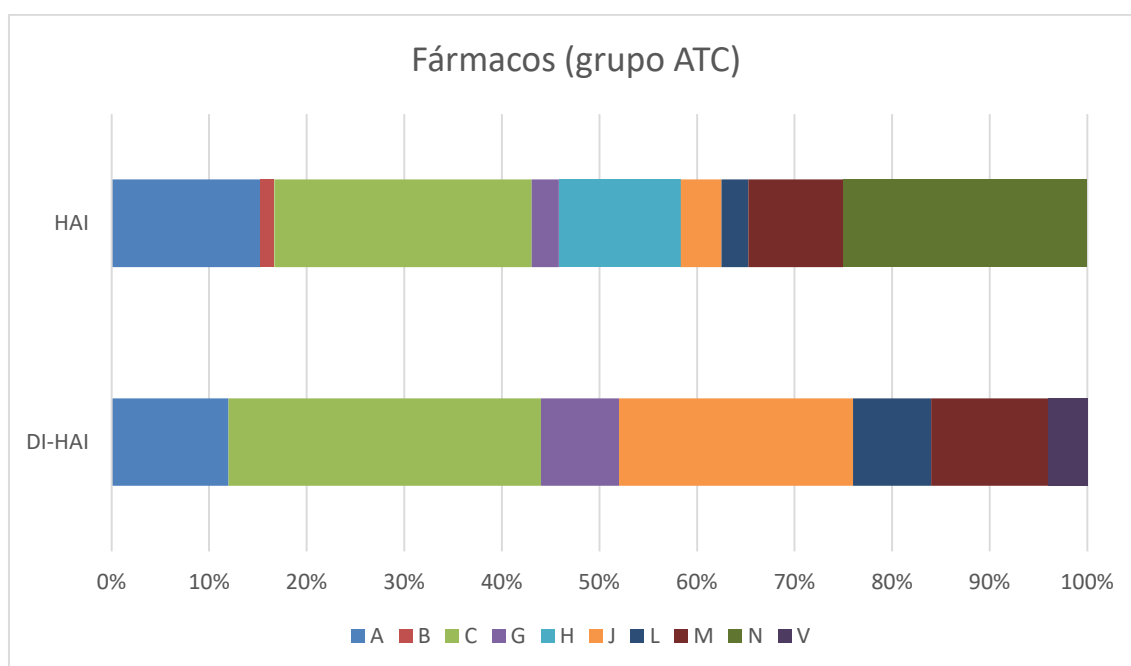


Figura 50. Distribución fármacos según grupos ATC (DI-HAI vs HAI idiopática)

En cuanto a los principios activos, se detallan en la tabla 15 los más frecuentes en ambas cohortes (en torno al 50% del total en ambos grupos).

DI-HAI			HAI		
Principio activo	Nº casos	% casos	Principio activo	Nº casos	% casos
Fluvastatina	3	12	Levotiroxina	9	12,5
Nitrofurantoína	2	8	Omeprazol	5	7
Ciproterona	2	8	Ibuprofeno	4	5,5
Amox-clavulánico	1	4	Lorazepam	4	5,5
Atorvastatina	1	4	Enalapril	3	4
Simvastatina	1	4	Alprazolam	3	4
Minociclina	1	4	Fluvastatina	3	4
			Simvastatina	2	2,7
			Atorvastatina	2	2,7

Tabla 15. Fármacos más frecuentes en las cohortes (DI-HAI vs HAI idiopática)

### 2.4. DILI HC AA+ vs HAI

Se presentan en la tabla 16 los resultados de las variables de comparación en ambos grupos:

	DILI AA+ (n=129)	HAI idiopática (n=72)	Valor de p
<b>Edad media, años</b>	53±17	53±15	0,964
<b>Sexo femenino, %</b>	57	74	0,022
<b>Comorbilidades, %</b>			
<b>Diabetes mellitus, n/N (%)</b>	14/129 (11)	1/72 (1,4)	0,014
<b>Hipertensión arterial, n/N (%)</b>	22/96 (23)	7/72 (9,7)	0,025
<b>Ictericia, n/N (%)</b>	91/126 (72)	27/72 (37,5)	<0,001
<b>Autoinmunidad, n/N (%)</b>			
<b>ANA+</b>	84/129 (65,1)	55/68 (81)	0,021
<b>ASMA+</b>	48/119 (40,3)	31/45 (69)	0,001
<b>Anti LKM1+</b>	7/95 (7,4)	4/22 (18)	0,117
<b>Necesidad tto, n/N (%)</b>	28/116 (24)	63/67 (94)	<0,001
<b>Tiempo resolución (días), media</b>	205±291	154±142	0,239
<b>Valores analíticos, media</b>			
<b>BT (x LSN)</b>	7.8±6.9	3±4	<0,001
<b>AST (x LSN)</b>	26±27	13±12	<0,001
<b>ALT (x LSN)</b>	29.8±23.5	16±20	<0,001
<b>GGT (x LSN)</b>	5.7±5	6±5	0,727
<b>FA (x LSN)</b>	1.37±1	1,7±1,4	0,048

Tabla 16. Distribución de las variables (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

- Edad y sexo de los pacientes:

La edad media de los pacientes fue de 53 años en ambos grupos, rango 15-88 en el grupo AA+ y 17-80 en el grupo HAI (p=0,964).

El porcentaje de mujeres fue superior en la cohorte HAI (57% vs 74%, p=0,022) (figura 51).

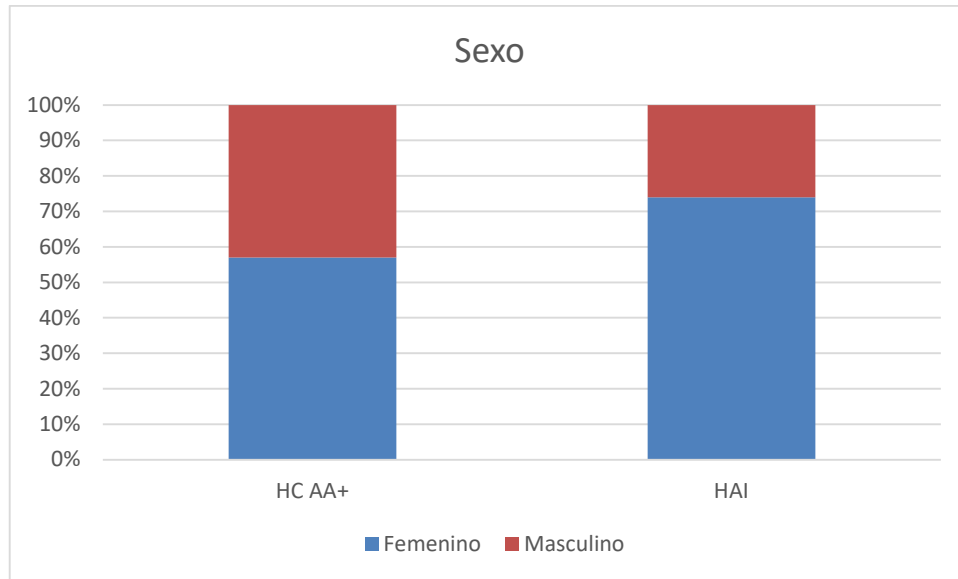


Figura 51. Distribución por sexos (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

- Comorbilidades asociadas:

Tanto la diabetes mellitus como la hipertensión arterial predominaron en el grupo DILI AA+, 11% vs 1,4%,  $p=0,014$  y 23% vs 9,7%,  $p=0,025$ , respectivamente (figura 52).

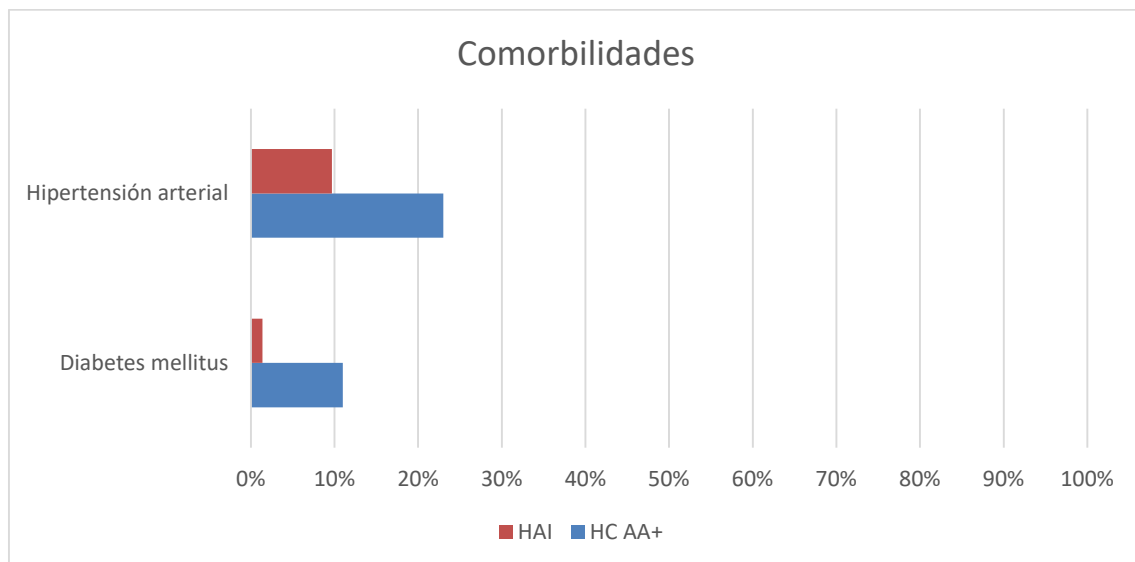


Figura 52. Distribución comorbilidades (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)



### - Autoinmunidad:

En cuanto a la distribución de autoanticuerpos (figura 53), tanto los ANA (65% vs 81%,  $p=0,021$ ), como ASMA (40% vs 69%,  $p=0,001$ ) y antiLKM1 (7,4% vs 18%,  $p=0,117$ ) predominaron en el grupo HAI.

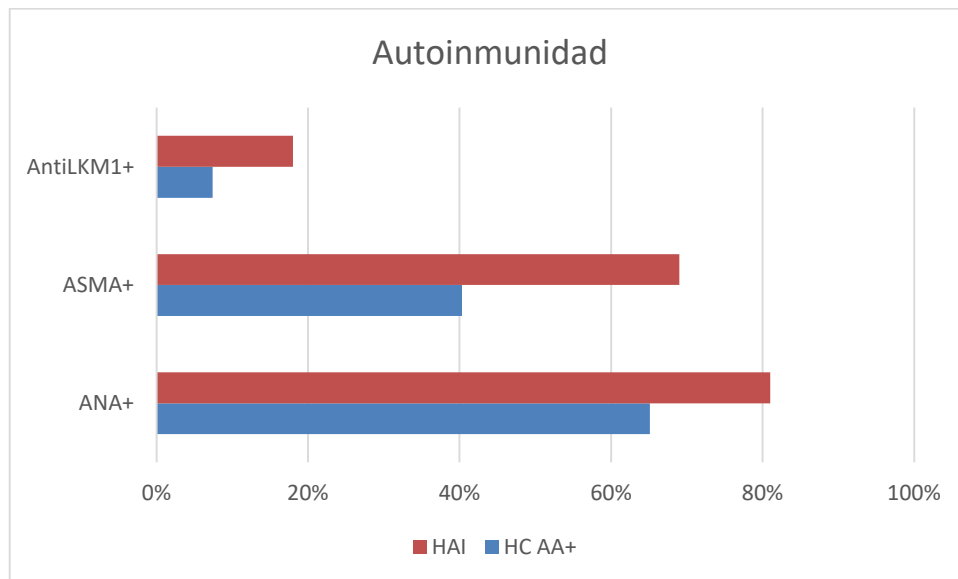


Figura 53. Distribución de autoanticuerpos (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

### - Evolución del episodio:

La necesidad de tratamiento fue superior en el grupo HAI (24% vs 94%,  $p<0,001$ ), pero el tiempo de resolución del episodio fue menor en este grupo (205 días vs 154 días,  $p=0,239$ ).

### - Valores analíticos:

Desde el punto de vista analítico (figura 54), los casos DILI AA+ presentaron valores más elevados de BT (7,8xLSN vs 3xLSN,  $p<0,001$ ), en correlación con la mayor presentación de ictericia (72% vs 37,5%,  $p<0,001$ ); AST (26xLSN vs 13xLSN,  $p<0,001$ ) y ALT (29,8xLSN vs 16xLSN,  $p<0,001$ ) en el

## Capítulo V: Resultados

momento de la presentación del episodio. Por el contrario, los valores de GGT (5,7xLSN vs 6xLSN,  $p=0,727$ ) y FA (1,37xLSN vs 1,7xLSN,  $p=0,048$ ) fueron menores en este grupo.

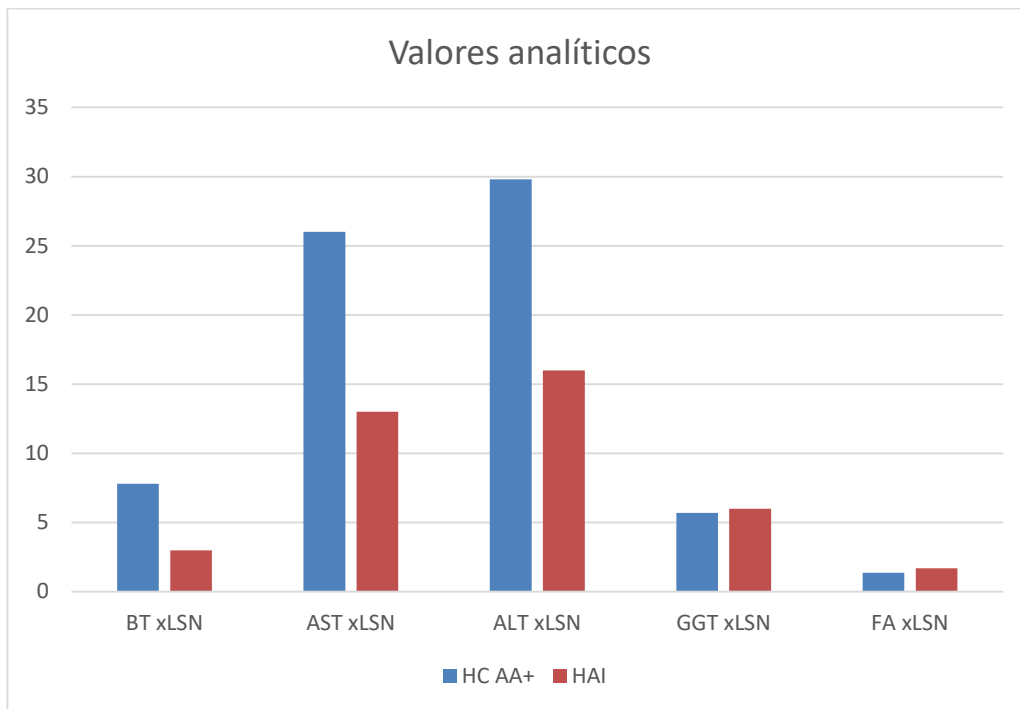


Figura 54. Distribución de las variables analíticas (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

### - Fármacos causantes:

Con respecto al grupo ATC, los fármacos responsables de los casos AA+ y la comedicación de los pacientes HAI se distribuyeron como se muestra en la figura 55. 39 pacientes de la cohorte HAI tenían comedicación concomitante (un total de 72 fármacos). El grupo J (antiinfecciosos) fue el predominante en la cohorte AA+ y el grupo C (aparato cardiovascular) en el grupo HAI.

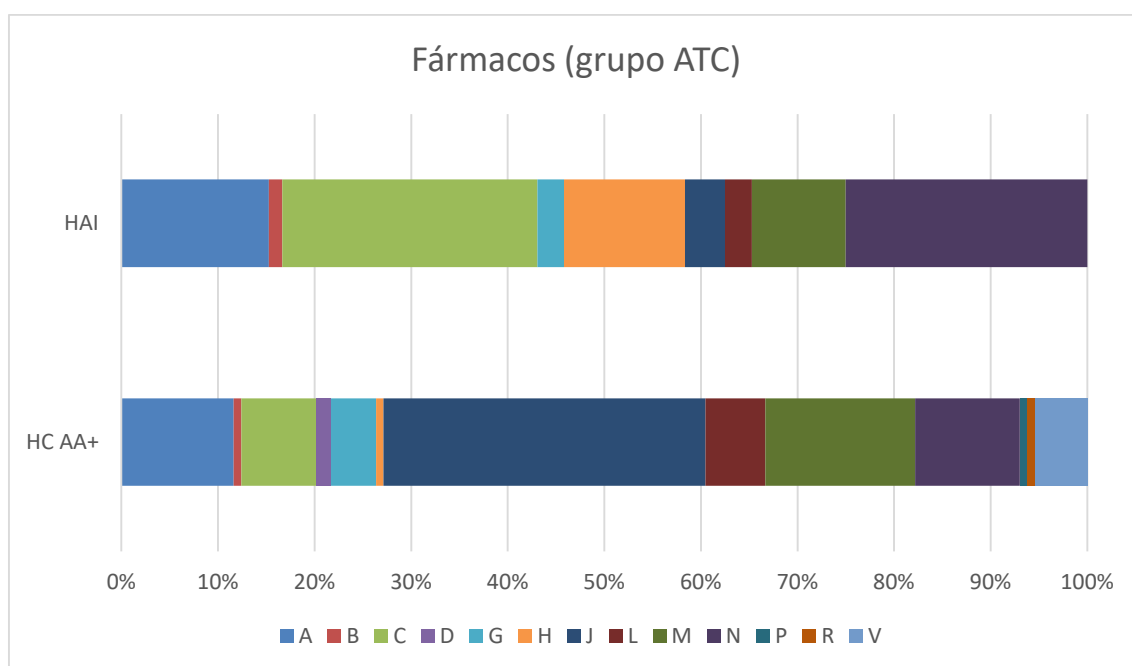


Figura 55. Distribución fármacos según grupos ATC (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

En cuanto a los principios activos, se detallan en la tabla 17 los más frecuentes en ambas cohortes (en torno al 50% del total en ambos grupos).

DILI HC AA+			HAI		
Principio activo	Nº casos	% casos	Principio activo	Nº casos	% casos
Amox-clavulánico	20	15,5	Levotiroxina	9	12,5
Diclofenaco	7	5,4	Omeprazol	5	7
Ebrotidina	7	5,4	Ibuprofeno	4	5,5
Isoniacida	5	3,9	Lorazepam	4	5,5
Atorvastatina	4	3,1	Enalapril	3	4
Ibuprofeno	4	3,1	Alprazolam	3	4
Anti-TBC*	4	3,1	Fluvastatina	3	4
Herbalife	3	2,3	Simvastatina	2	2,7
Minociclina	3	2,3	Atorvastatina	2	2,7
Nitrofurantoína	3	2,3			
Estanozolol	3	2,3			
*Anti-TBC: Rifampicina+Isoniacida+Pirazinamida					

Tabla 17. Fármacos más frecuentes en las cohortes (DILI HC AA+ vs HAI idiopática)

## Capítulo V: Resultados

### 2.5. DILI HC AA+ vs DILI HC AA neg vs DI-HAI vs HAI idiopática

Se presentan en la tabla 18 los resultados de las variables de comparación entre los grupos:

	DILI AA+ (n=129)	DILI AA neg (n=371)	DI-HAI (n=25)	HAI idiopática (n=72)	Valor de p
<b>Edad media, años</b>	53±17	49±18	55,8±16	53±15	0,033
<b>Sexo femenino, %</b>	57,4	52	60	74	0,007
<b>Comorbilidades</b>					
<b>Diabetes mellitus, n/N (%)</b>	14/129 (11)	33/371 (9)	3/25 (12)	1/72 (1,4)	0,110
<b>Hipertensión arterial, n/N (%)</b>	22/96 (23)	60/271 (22)	7/24 (29,2)	7/72 (9,7)	0,077
<b>Ictericia, n/N (%)</b>	91/126 (72)	245/366 (67)	18/25 (72)	27/72 (37,5)	<0,001
<b>Autoinmunidad</b>					
<b>ANA +, n/N (%)</b>	84/129 (65,1)		22/25 (88)	55/68 (81)	0,011
<b>ASMA +, n/N (%)</b>	48/119 (40,3)		11/24 (45,8)	31/45 (69)	0,005
<b>AntiLKM1+, n/N (%)</b>	7/95 (7,4)		0/18 (0)	4/22 (18)	0,099
<b>Necesidad tratamiento, n/N (%)</b>	28/116 (24)	83/296 (28)	20/25 (80)	63/67 (94)	<0,001
<b>Tiempo resolución (días), media</b>	205±291	298±590	181±207	154±142	0,731
<b>Valores analíticos, media</b>					
<b>BT (x LSN)</b>	7.8±6.9	6.5±7.3	7±7	3±4	<0,001
<b>AST (x LSN)</b>	26±27	24.5±47.3	25±15	13±15	0,124
<b>ALT (x LSN)</b>	29.8±23.5	27±28.2	28±14	16±20	<0,001
<b>GGT (x LSN)</b>	5.7±5	5.8±6.3	8.7±6	6±5	0,142
<b>FA (x LSN)</b>	1.37±1	1.38±0.9	1.7±0.8	1.7±1.4	0,031

Tabla 18. Distribución de las variables (grupos HC)

- Edad y sexo de los pacientes:

La edad media de los pacientes fue de 53 años en los grupos DILI AA+ (rango 15-88) y HAI idiopática (rango 17-80); y de 49 (rango 11-86) y 55.8 años (rango 15-86) en los grupos DILI AA neg y DI-HAI, respectivamente (p=0,033).

## Capítulo V: Resultados

El porcentaje de mujeres fue superior en la cohorte de HAI idiopática (74%) y DI-HAI (60%) ( $p=0,007$ ) (figura 56).

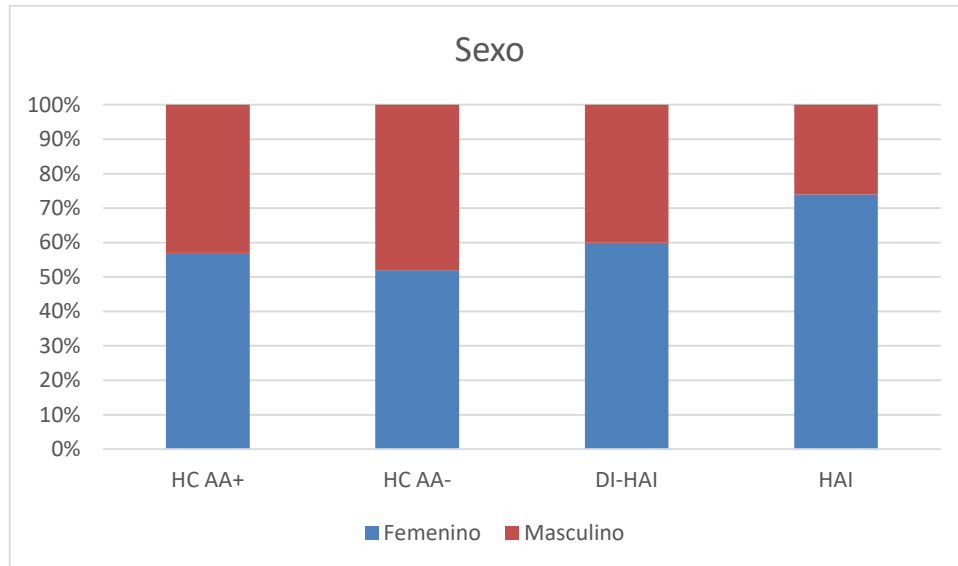


Figura 56. Distribución por sexos (grupos HC)

### - Comorbilidades asociadas:

La diabetes mellitus predominó en los grupos DILI AA+ (11%) y DI-HAI (12%), frente al resto (9% en DILI AA neg y 1,4% en HAI) ( $p=0,110$ ).

En cuanto a la hipertensión arterial, se detectó con más frecuencia en los grupos DILI (23% en AA+, 22% en AA neg, 29,2% en DI-HAI) con respecto a la HAI (9,7%) ( $p=0,077$ ) (figura 57).

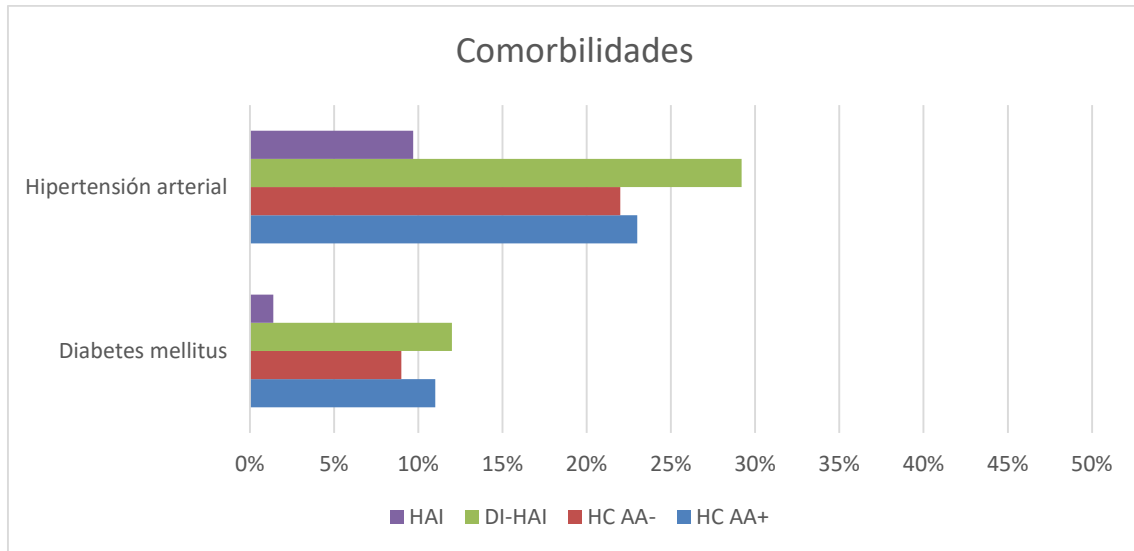


Figura 57. Distribución comorbilidades (grupos HC)

- Autoinmunidad:

En cuanto a la distribución de autoanticuerpos (figura 58), los ANA predominaron en los grupos DI-HAI (88%) y HAI (81%), frente al grupo AA+ (65,1%) ( $p=0,011$ ). Tanto los ASMA como los antiLKM1 fueron más frecuentes en el grupo HAI (69% y 18%) respecto a los otros grupos: 40,3% y 7,4% para AA+; y 45,8% y 0% para DI-HAI ( $p=0,005$  y  $0,099$ , respectivamente).

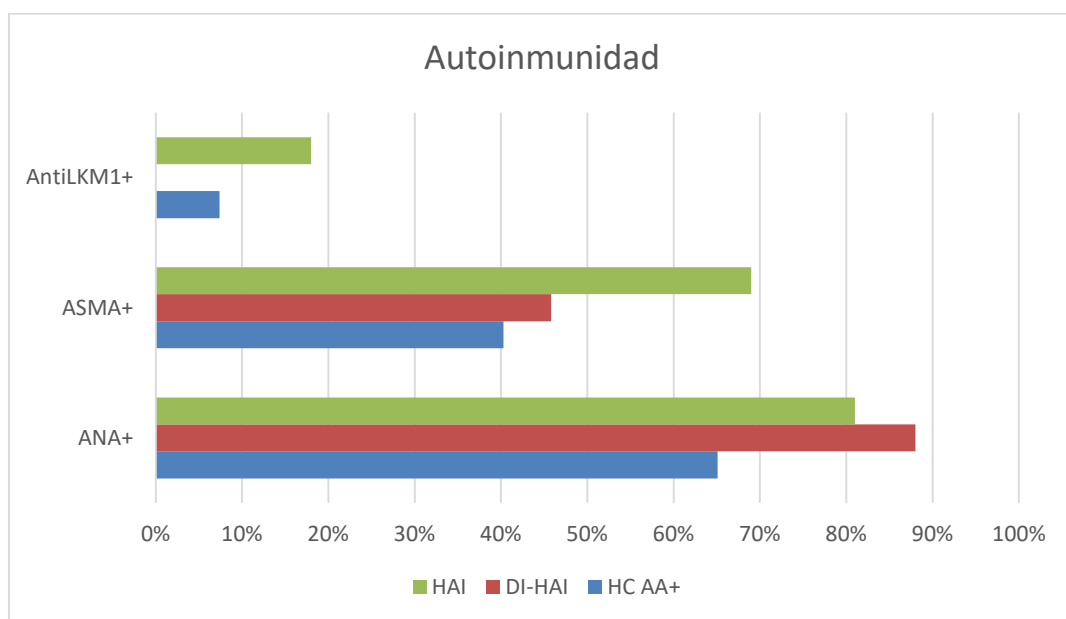


Figura 58. Distribución de autoanticuerpos (grupos HC)

### - Evolución del episodio:

La necesidad de tratamiento fue bastante superior en los grupos DI-HAI (80%) y HAI (90%), respecto a los DILI AA+ (24%) y DILI AA neg (28%) ( $p<0,001$ ); siendo el tiempo de resolución menor en estos dos grupos (203 días en AA+ vs 298 días en AA- vs 181 días en DI-HAI vs 154 días en HAI) ( $p=0,731$ ) (figura 59).

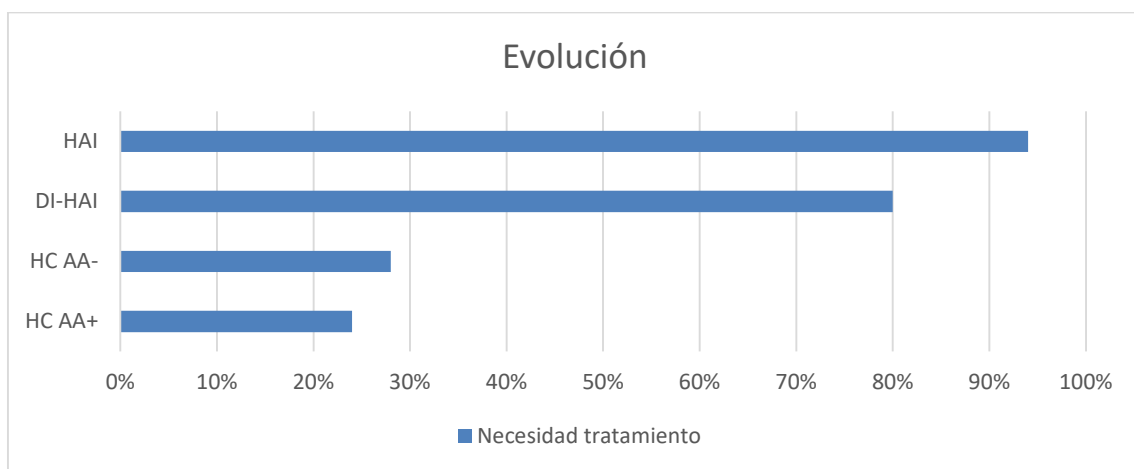


Figura 59. Necesidad de tratamiento (grupos HC)

### - Valores analíticos:

Desde el punto de vista analítico (figura 60), los casos DILI presentaron valores más elevados de BT en el momento de la presentación (7,8 xLSN en AA+ vs 6,5 xLSN en AA- vs 7 xLSN en DI-HAI vs 3 xLSN en HAI,  $p<0,001$ ), en correlación con el mayor porcentaje de ictericia en esos casos (72% vs 67% vs 72% vs 37,5%,  $p<0,001$ ). Las cifras de AST y ALT presentaron una distribución similar: AST (26 xLSN vs 24,5 xLSN vs 25 xLSN vs 13 xLSN,  $p=0,124$ ), ALT (29,8 xLSN vs 27 xLSN vs 28 xLSN vs 16 xLSN,  $p<0,001$ ). Por el contrario, los niveles de GGT predominaron en el grupo DI-HAI (5,7 xLSN vs 5,8 xLSN vs 8,7

## Capítulo V: Resultados

xLSN vs 6 xLSN,  $p=0,142$ ) y los de FA fueron similares en los grupos DI-HAI y HAI (1,37 xLSN vs 1,38 xLSN vs 1,7 xLSN vs 1,7 xLSN,  $p=0,031$ )

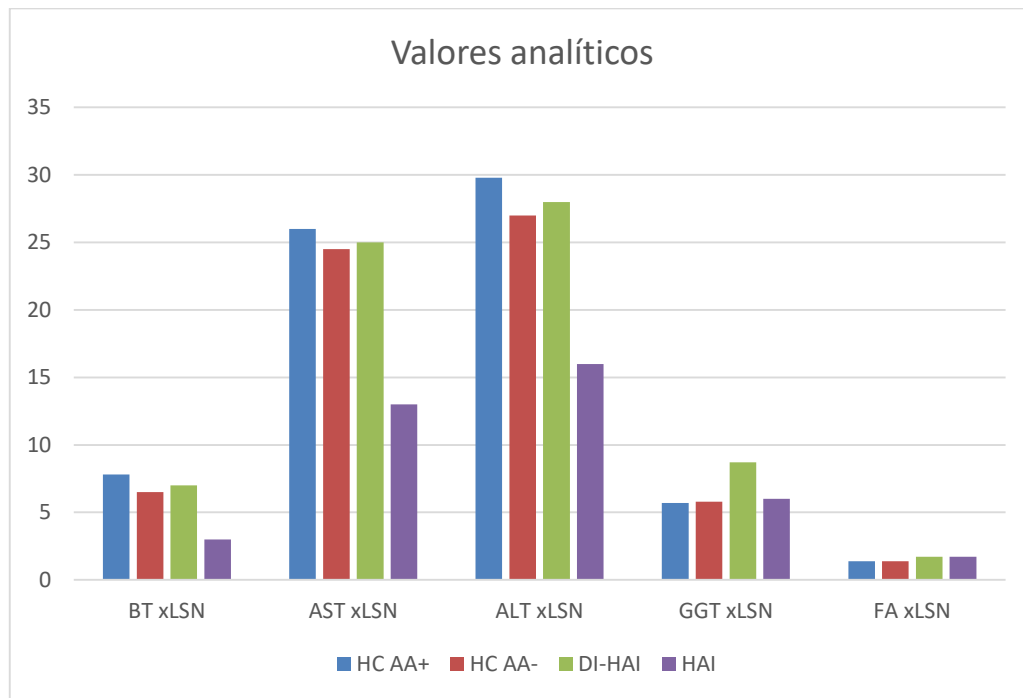


Figura 60. Distribución de las variables analíticas (grupos HC)

### - Fármacos causantes:

Con respecto al grupo ATC, los fármacos responsables de los casos AA+, AA-, DI-HAI, y la comedicación de los pacientes HAI se distribuyeron como se muestra en la figura 61. El grupo J (antiinfecciosos) fue el predominante en la cohorte AA+ y AA-, el grupo C (aparato cardiovascular) en la cohorte DI-HAI y los grupos C (aparato cardiovascular) y N (sistema nervioso central) en los pacientes HAI.



## Capítulo V: Resultados

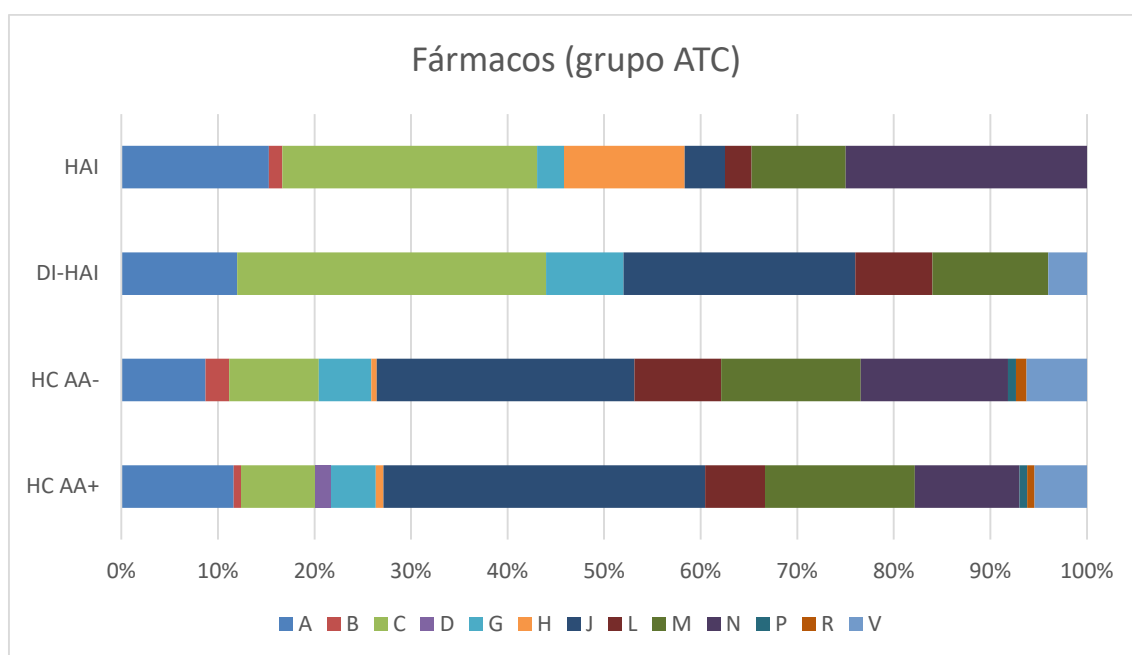


Figura 61. Distribución fármacos según grupos ATC (grupos HC)

En cuanto a los principios activos, se detallan en la tabla 19 los más frecuentes en las cohortes (en torno al 50% del total).

DILI HC AA+			DILI HC AA-			DI-HAI			HAI		
Principio activo	Nº casos	% casos	Principio activo	Nº casos	% casos	Principio activo	Nº casos	% casos	Principio activo	Nº casos	% casos
Amox-clavulánico	20	15,5	Amox-clavulánico	49	13,2	Fluvastatina	3	12	Levotiroxina	9	12,5
Diclofenaco	7	5,4	Diclofenaco	13	3,5	Nitrofurantoína	2	8	Omeprazol	5	7
Ebrotidina	7	5,4	Flutamida	11	3	Ciproterona	2	8	Ibuprofeno	4	5,5
Isoniacida	5	3,9	Nimesulide	10	2,6	Amox-clavulánico	1	4	Lorazepam	4	5,5
Atorvastatina	4	3,1	Ibuprofeno	10	2,6	Atorvastatina	1	4	Enalapril	3	4
Ibuprofeno	4	3,1	Isoniacida	9	2,4	Simvastatina	1	4	Alprazolam	3	4
Anti-TBC*	4	3,1	Ebrotidina	8	2,1	Minociclina	1	4	Fluvastatina	3	4
Herbalife	3	2,3	Anti-TBC*	7	1,9				Simvastatina	2	2,7
Minociclina	3	2,3	Simvastatina	7	1,9				Atorvastatina	2	2,7
Nitrofurantoína	3	2,3	Ciproterona	6	1,6						
Estanozolol	3	2,3	Estanozolol	6	1,6						
			Fenofibrato	6	1,6						
			Camelia sinensis	6	1,6						
*Anti-TBC: Rifampicina+Isoniacida+Pirazinamida											

Tabla 19. Fármacos más frecuentes en las cohortes (grupos HC)

## 3. PERFIL COLESTÁSICO/MIXTO

Los grupos en los que se han dividido los pacientes con perfil colestásico y mixto para su posterior análisis, son los siguientes:

- Grupo 2: DILI con autoanticuerpos positivos (DILI Col-Mx AA+) (n: 50)
- Grupo 4: DILI con autoanticuerpos negativos (DILI Col-Mx AA-) (n: 262)
- Grupo 7: CBP (CBP) (n: 53)

### 3.1. DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-

Se presentan en la tabla 20 los resultados de las variables de comparación en ambos grupos:

	DILI AA+ (n=50)	DILI AA neg (n=262)	Valor de p
<b>Edad media, años</b>	62±15	57±18	0,048
<b>Sexo femenino, %</b>	56	47,3	0,261
<b>Daño colestásico, %</b>	48	54,2	0,421
<b>Comorbilidades, n/N (%)</b>			
<b>Diabetes mellitus</b>	4/50 (8)	35/261 (13,4)	0,290
<b>Hipertensión arterial</b>	17/46 (37)	65/211 (31)	0,417
<b>Tabaquismo</b>	4/33 (12)	21/164 (13)	0,914
<b>Síndrome metabólico</b>	3/29 (10)	12/129 (9)	0,863
<b>Gravedad clínica, n/N (%)</b>			
<b>Leve</b>	10/49 (20)	55/257 (21,4)	0,849
<b>Moderado</b>	36/49 (74)	191/257 (74,3)	
<b>Severo</b>	3/49 (6)	11/257 (4,3)	
<b>Fatal</b>	0/49 (0)	0/257 (0)	
<b>Síntomas asociados, n/N (%)</b>			
<b>Fiebre</b>	9/46 (19,6)	40/255 (15,3)	0,466
<b>Rash</b>	2/48 (4,2)	28/247 (11,3)	0,133
<b>Ictericia</b>	38/50 (76)	201/262 (77)	0,866
<b>Linfopenia</b>	11/47 (23,4)	60/241 (25)	0,828
<b>Eosinofilia</b>	32	76/253 (30)	0,783
<b>Artralgias</b>	1/37 (2,7)	6/184 (3,3)	0,860
<b>Necesidad tratamiento, n/N (%)</b>	12/43 (28)	71/223 (32)	0,572
<b>Necesidad hospitalización, n/N (%)</b>	25/46 (54)	157/246 (64)	0,224
<b>Exitus por complicaciones en el ingreso, n/N (%)</b>	2/20 (10)	4/87 (4,6)	0,344
<b>Días resolución, media</b>	80±128	109±293	0,489
<b>Valores analíticos, media</b>			
<b>BT (x LSN)</b>	5,8±4	8±7	0,006
<b>AST (x LSN)</b>	4,8±4	3,6±2,8	0,098
<b>ALT (x LSN)</b>	6,1±6,2	5,5±3,8	0,311
<b>GGT (x LSN)</b>	10,8 ±11,6	11,5±12	0,725

## Capítulo V: Resultados

<b>FA (x LSN)</b>	3,6±4	3,3±2,3	0,619
<b>TP índice, %</b>	89±25	96±18	0,076

Tabla 20. Distribución de las variables (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

### - Edad y sexo de los pacientes:

La edad mediana de los pacientes fue de 62 años (rango 16-84) en el grupo AA+ y de 57 años (rango 14-89) en el de AA- ( $p=0,048$ ).

El porcentaje de mujeres fue superior en el grupo AA+ (56% vs 47,3%,  $p=0,261$ ) (figura 62).

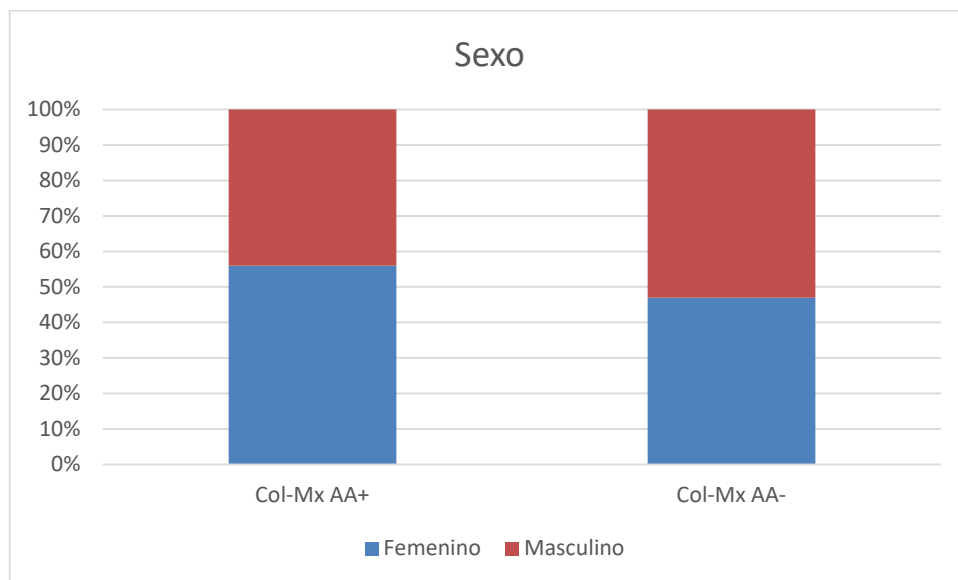


Figura 62. Distribución por sexos (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

### - Tipo de daño:

En cuanto a la distribución del tipo de daño (figura 63) en ambos grupos, el colestásico fue más frecuente en el grupo AA- (48% vs 54,2%,  $p=0,421$ ).

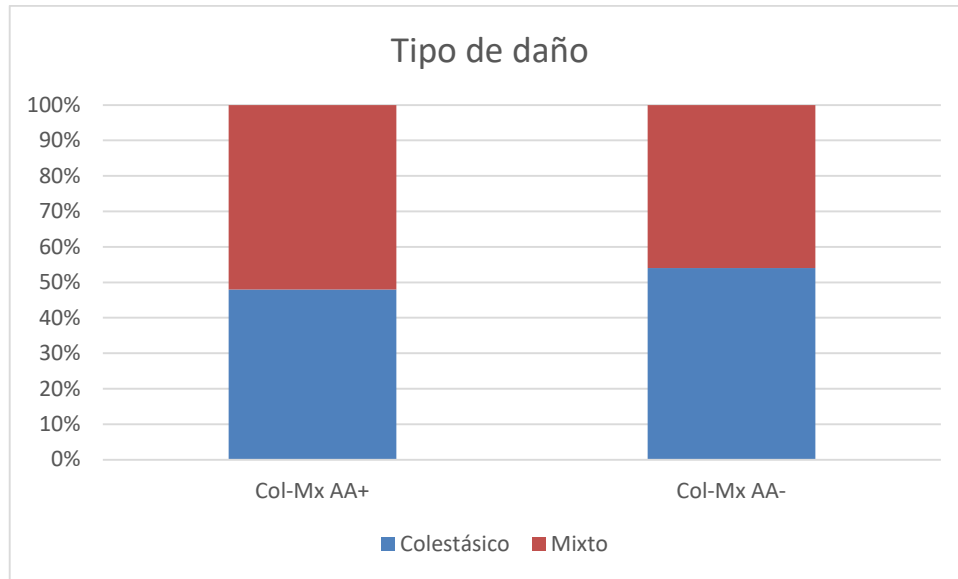


Figura 63. Distribución del tipo de daño (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

### - Comorbilidades asociadas:

En cuanto a la patología asociada (figura 64), la diabetes mellitus (8% vs 13,4%,  $p=0,290$ ) y el tabaquismo (12% vs 13%,  $p=0,914$ ) fueron más frecuentes en el grupo AA-. En cambio, la hipertensión arterial (37% vs 31%,  $p=0,417$ ) y el síndrome metabólico (10% vs 9%,  $p=0,863$ ) predominaron en la cohorte AA+.

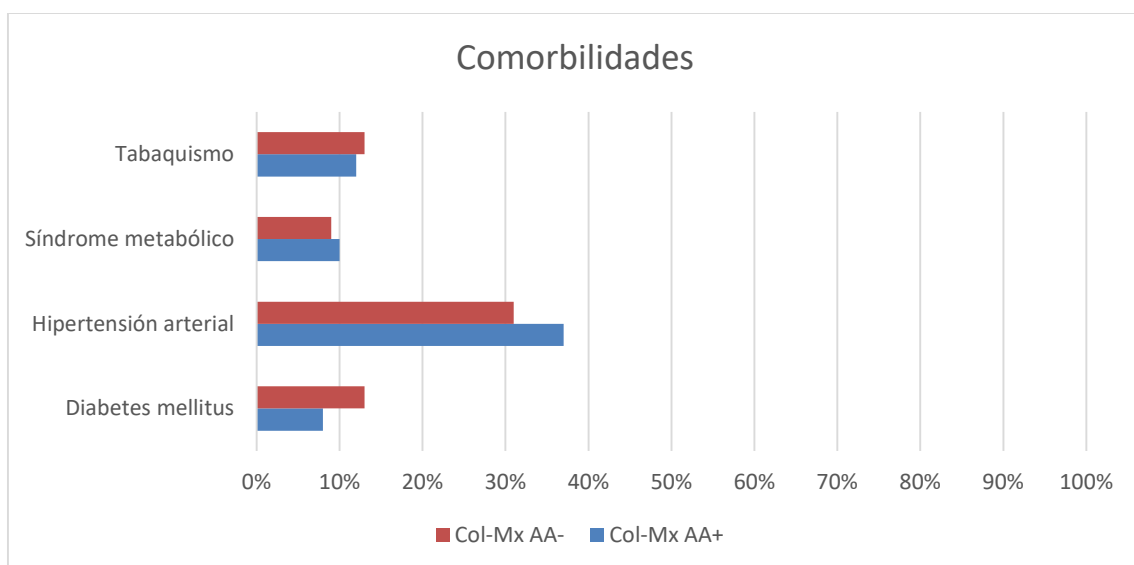


Figura 64. Distribución comorbilidades (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

### - Gravedad clínica:

La distribución de gravedad (figura 65) fue similar en ambos grupos, siendo más frecuente el daño moderado en ambas cohortes y sin identificarse casos fatales ( $p=0,849$ ).

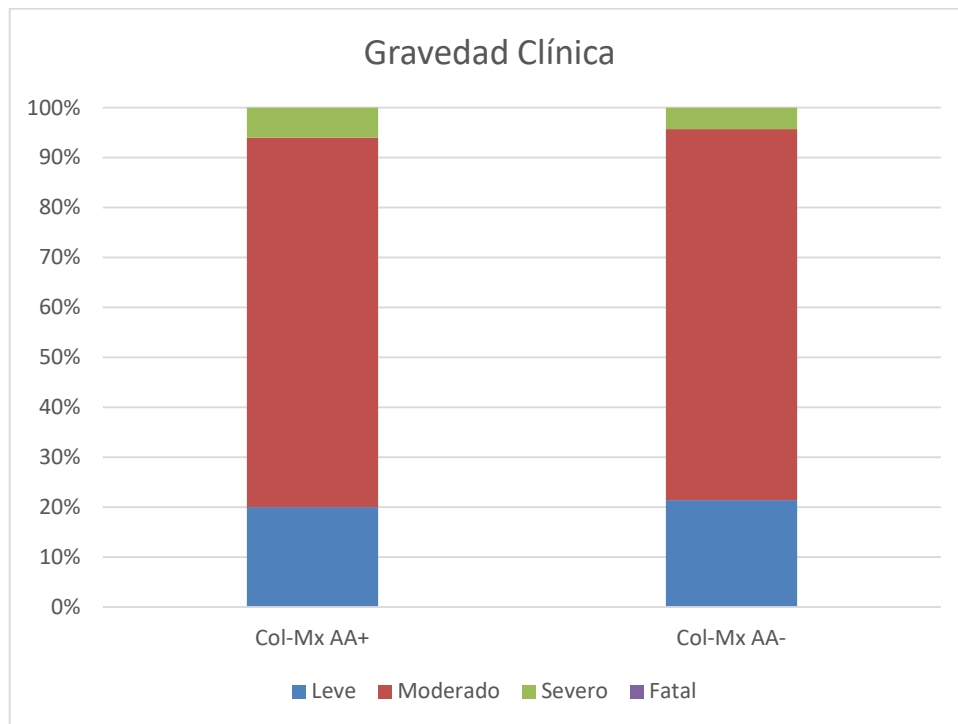


Figura 65. Distribución de la gravedad clínica (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

### - Síntomas/Signos asociados:

En cuanto a la sintomatología asociada (figura 66), la fiebre (19,6% vs 15,3%,  $p=0,466$ ) fue más frecuente en el grupo AA+, pero el rash (4,2% vs 11,3%,  $p=0,133$ ), la ictericia (76% vs 77%,  $p=0,866$ ) y las artralgias (2,7% vs 3,7%,  $p=0,860$ ) lo fueron en la cohorte AA-.

Con respecto a alteraciones analíticas, la linfopenia (23,4% vs 25%,  $p=0,828$ ) destacó en el grupo AA- y la eosinofilia (32% vs 30%,  $p=0,783$ ) en el AA+.

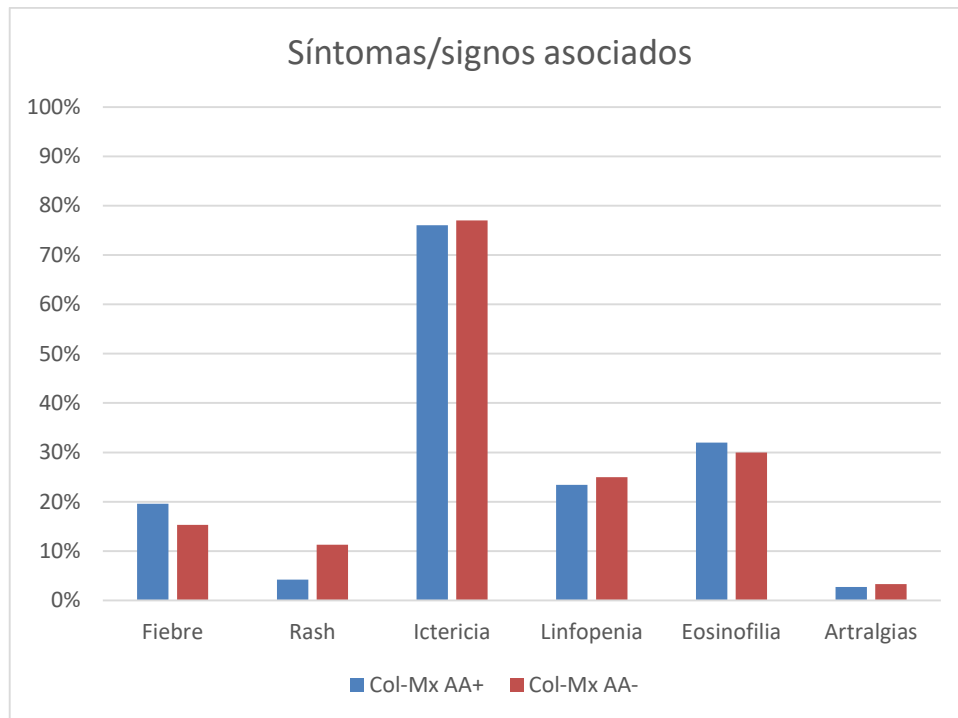


Figura 66. Distribución signos y síntomas asociados (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

- Evolución del episodio:

En la cohorte AA-, la necesidad de tratamiento (28% vs 32%,  $p=0,572$ ) y hospitalización (54% vs 64%,  $p=0,224$ ) fue mayor con respecto al otro grupo; así como el tiempo medio de resolución del episodio (80 días vs 109 días,  $p=0,489$ ). El exitus secundario a complicaciones durante el ingreso fue superior en la cohorte AA+ (10% vs 4,6%,  $p=0,344$ ) (figura 67).

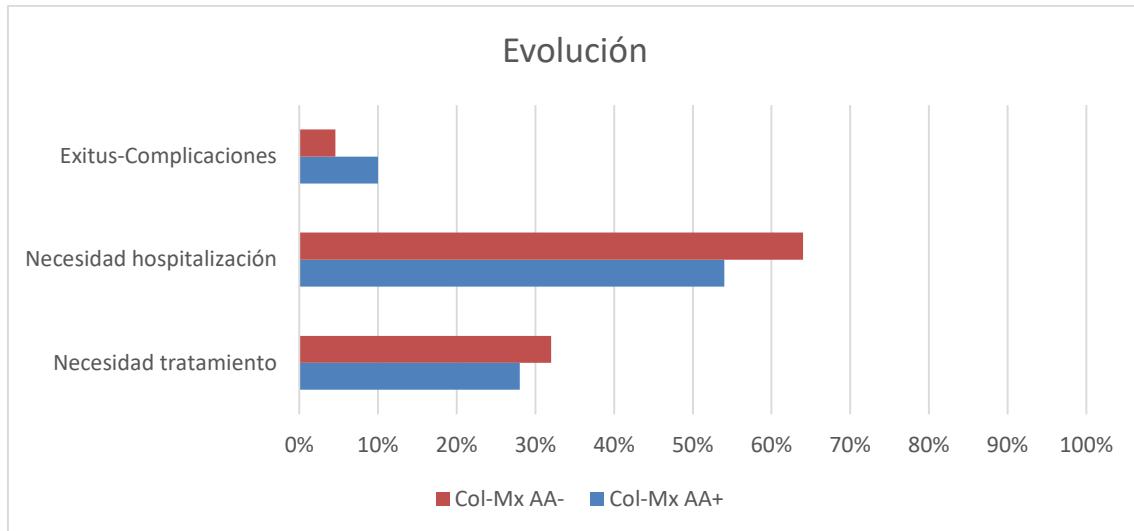


Figura 67. Evolución de los episodios (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

- Variables analíticas:

Desde el punto de vista analítico (figura 68), los casos AA+ presentaron valores más elevados de AST (4,8 vs 3,6,  $p=0,098$ ), ALT (6,1xLSN vs 5,5xLSN,  $p=0,311$ ) y FA (3,6xLSN vs 3,3xLSN,  $p=0,619$ ) en el momento de la presentación. En cambio, la BT (5,8xLSN vs 8xLSN,  $p=0,006$ ) y la GGT (10,8xLSN vs 11,5xLSN,  $p=0,725$ ) fue superior en la cohorte AA-. El TP fue inferior en el grupo AA+ (89% vs 96%,  $p=0,076$ ).

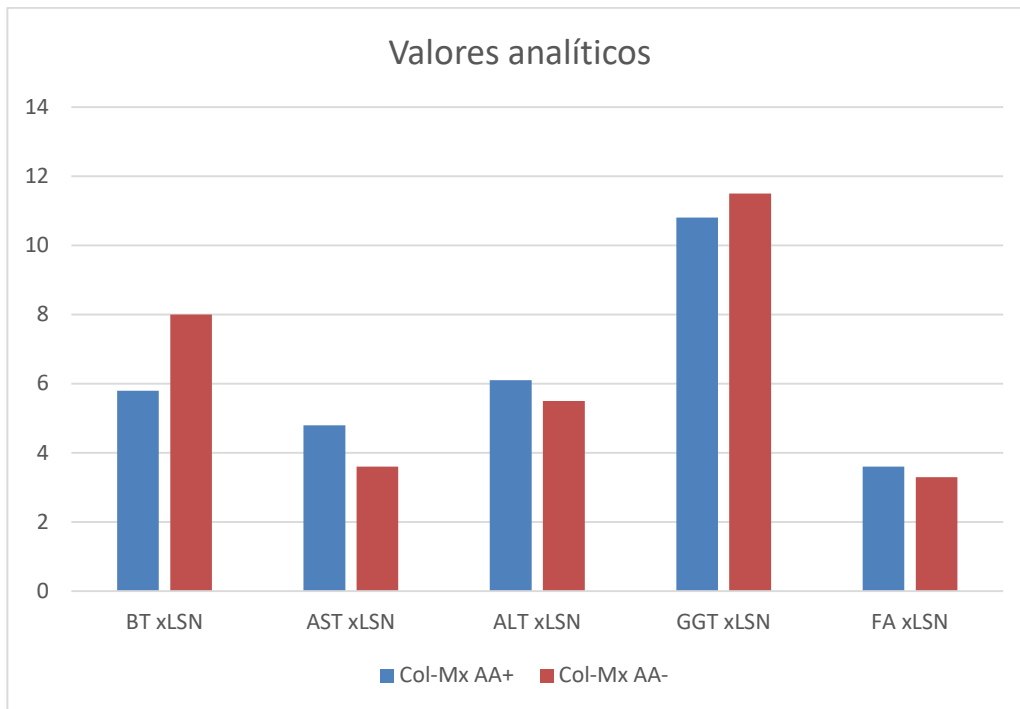


Figura 68. Distribución de las variables analíticas (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

### - Fármacos causantes:

Con respecto al grupo ATC, los fármacos causantes de los episodios de hepatotoxicidad se distribuyeron según se presenta en la figura 69, siendo el grupo J (antiinfecciosos) el más frecuente en ambas cohortes ( $p=0,753$ ).

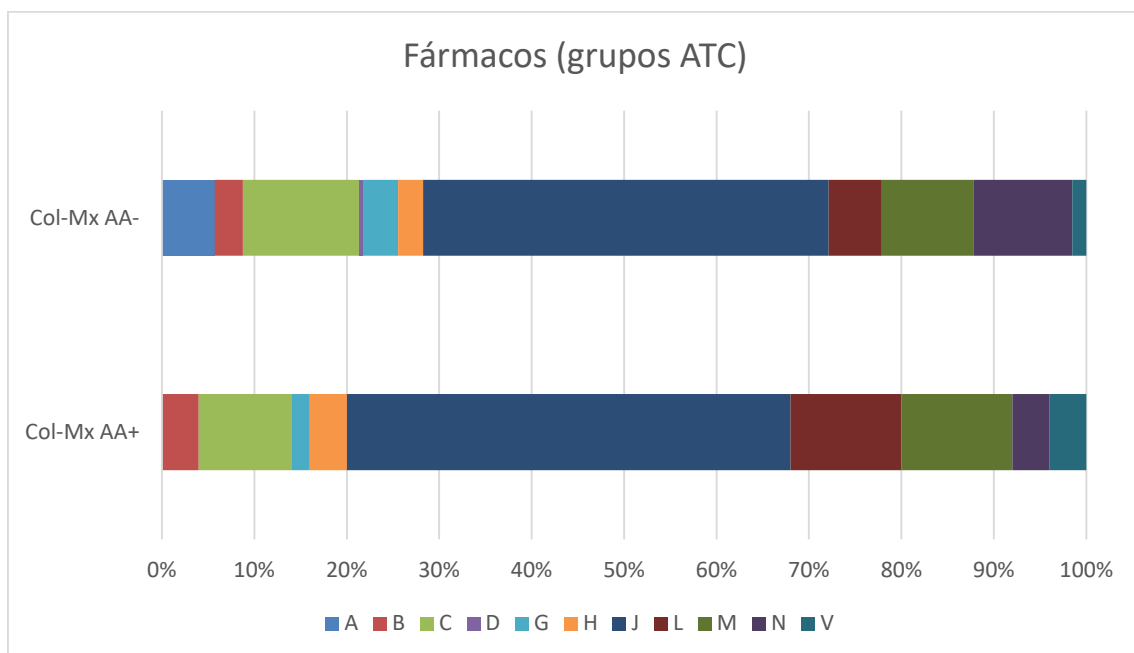


Figura 69. Distribución fármacos según grupos ATC (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)



## Capítulo V: Resultados

En cuanto a los principios activos, tampoco se encontraron diferencias significativas ( $p=0,811$ ). Se presentan en la tabla 21 los más frecuentes en ambas cohortes (en torno al 50% del total de ambos grupos).

DILI Col-Mx AA+			DILI Col-Mx AA-		
Principio activo	Nº casos	% casos	Principio activo	Nº casos	% casos
Amox-clavulánico	18	36	Amox-clavulánico	84	32
Atorvastatina	3	6	Tiamazol	6	2,3
Azatioprina	3	6	Ibuprofeno	6	2,3
Nimesulide	3	6	Fluvastatina	5	2
Ibuprofeno	2	4	Ticlopidina	5	2
Ticlopidina	2	4	Estanozolol	5	2
			Flutamida	5	2
			Azatioprina	4	1,5
			Carmabazepina	4	1,5
			Enalapril	4	1,5
			Diclofenaco	4	1,5

Tabla 21. Fármacos más frecuentes en las cohortes (DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA-)

### 3.2.DILI Col-Mx AA+ vs CBP

Se presentan en la tabla 22 los resultados de las variables de comparación en ambos grupos:

	DILI AA+ (n=50)	CBP (n=53)	Valor de p
Edad media, años	62±15	52±12	<0,001
Sexo femenino, %	56	94,3	<0,001
Comorbilidades, n/N (%)			
Diabetes mellitus	4/50 (8)	2/39 (5,1)	0,592
Hipertensión arterial	17/46 (37)	7/39 (18)	0,052
Tabaquismo	4/33 (12)	3/51 (6)	0,312
Ictericia, %	76	7,5	<0,001
Autoinmunidad, n/N (%)			
ANA +	36/49 (73,5)	32/53 (60,4)	0,161
ASMA +	21/47 (44,7)	39/53 (73,6)	0,003
AMA +	0/45 (0)	46/53 (86,8)	<0,001
AntiLKM-1	1/37 (2,7)	0/53 (0)	0,229
Necesidad tratamiento, n/N (%)	12/43 (28)	51/53 (96,2)	<0,001

## Capítulo V: Resultados

Valores analíticos, media			
<b>BT (x LSN)</b>	5,8±4	1,17±1,8	<0,001
<b>AST (x LSN)</b>	4,8±4	2,3±1,8	0,001
<b>ALT (x LSN)</b>	6,1±6,2	3,14±2,7	0,002
<b>GGT (x LSN)</b>	10,8 ±11,6	7,7±6,7	0,098
<b>FA (x LSN)</b>	3,6±4	2,7±2,5	0,204
<b>TP índice, %</b>	89±25	92±15	0,472

Tabla 22. Distribución de variables (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

### - Edad y sexo de los pacientes:

La edad media de los pacientes fue de 62 años (rango 16-84) en el grupo AA+ y de 52 años (rango 33-78) en el grupo de CBP ( $p<0,001$ ).

El sexo femenino predominó en la cohorte de CBP (56% vs 94,3%,  $p<0,001$ ) (figura 70).

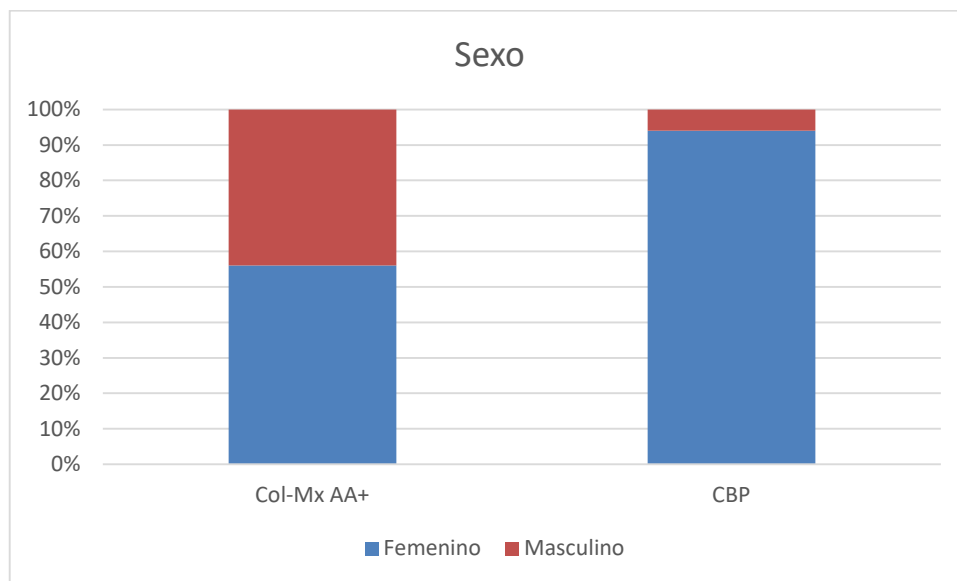


Figura 70. Distribución por sexos (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

### - Comorbilidades asociadas:

Tanto la diabetes mellitus (8% vs 5,1%,  $p=0,592$ ), como la hipertensión arterial (37% vs 18%,  $p=0,052$ ) y el tabaquismo (12% vs 6%,  $p=0,312$ ) fueron más frecuentes en la cohorte AA+ (figura 71).

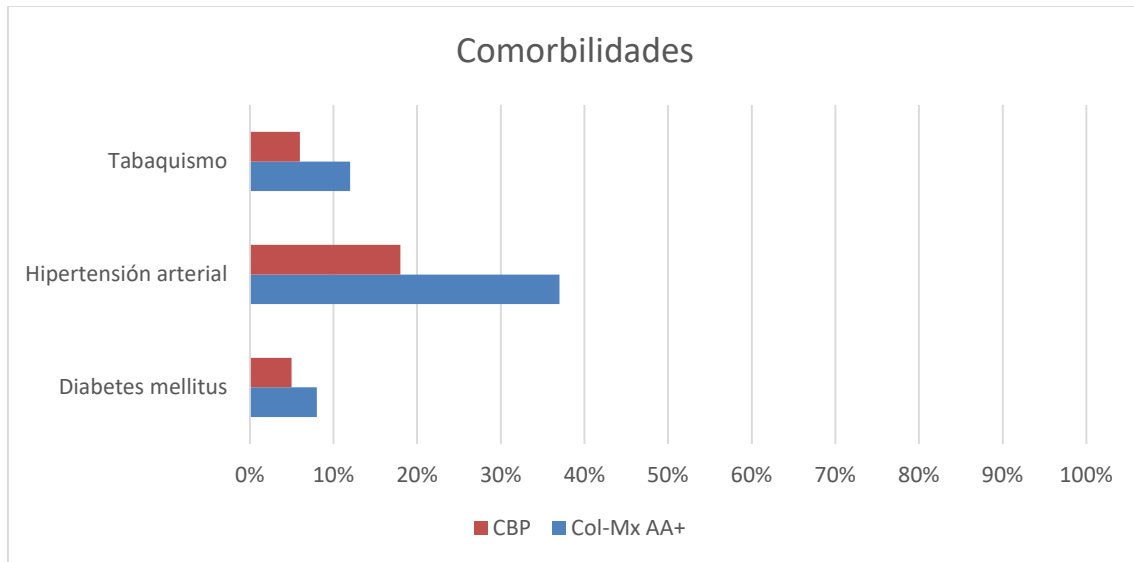


Figura 71. Distribución comorbilidades (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

### - Autoinmunidad:

En cuanto a la distribución de autoanticuerpos (figura 72), los ANA (73,5% vs 60,4%,  $p=0,161$ ) fueron más frecuentes en el grupo AA+ y los ASMA (44,7% vs 73,6%,  $p=0,003$ ) en la cohorte CBP. Los AMA se detectaron en un 86,8% de los casos de CBP, y los AntiLKM1 sólo se encontraron en el grupo AA+ (2,7% vs 0%,  $p=0,229$ ).

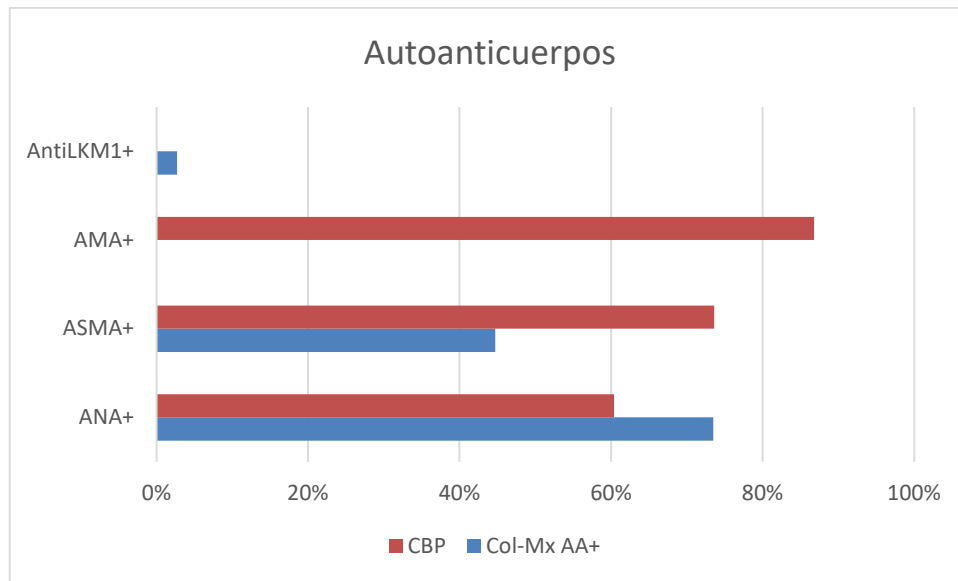


Figura 72. Distribución de autoanticuerpos (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

- Evolución del episodio:

La necesidad de tratamiento fue superior en el grupo CBP (28% vs 92,8%,  $p < 0,001$ ).

- Valores analíticos:

Desde el punto de vista analítico (figura 73), los casos DILI AA+ presentaron valores más elevados de BT (5,8xLSN vs 1,17xLSN,  $p < 0,001$ ), en correlación con la presencia de ictericia (76% vs 7,5%,  $p < 0,001$ ); AST (4,8xLSN vs 2,3xLSN,  $p = 0,001$ ), ALT (6,1xLSN vs 3,14xLSN,  $p = 0,002$ ), GGT (10,8xLSN vs 7,7xLSN,  $p = 0,098$ ) y FA (3,6xLSN vs 2,7xLSN,  $p = 0,204$ ) en el momento de debut. En cuanto al TP, este fue menor en el grupo AA+ (89% vs 92%,  $p = 0,472$ ).

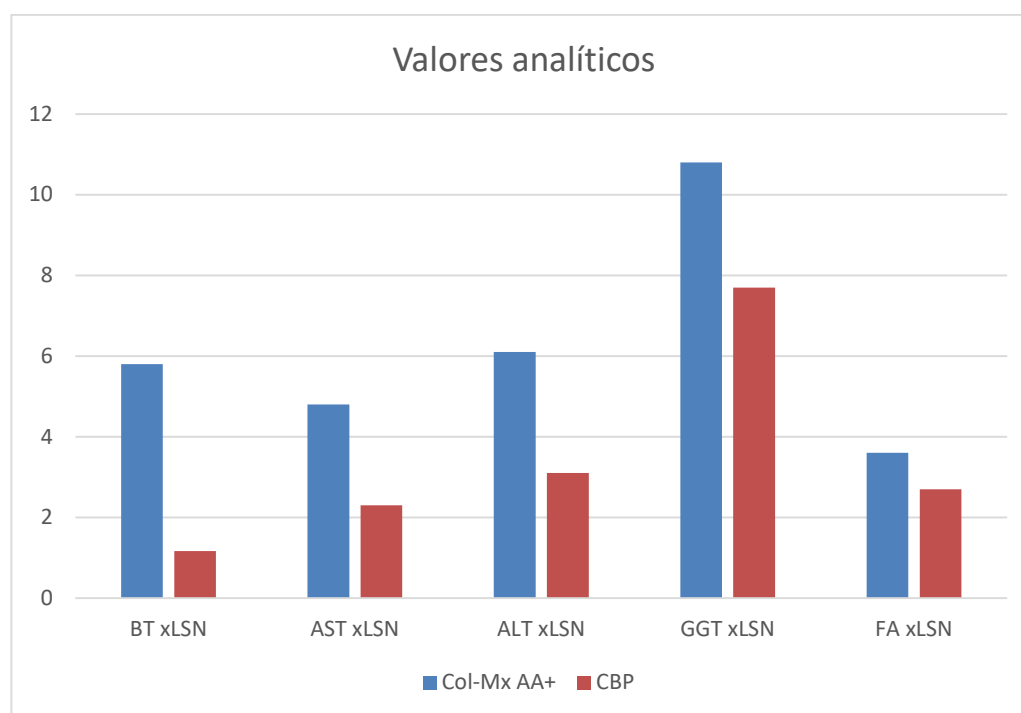


Figura 73. Distribución de las variables analíticas (DILI Col-Mx AA+ vs CBP)

## 3.3. DILI Col-Mx AA+ vs DILI Col-Mx AA neg vs CBP

Se presentan en la tabla 23 los resultados de las variables de comparación entre los grupos:

	DILI AA+ (n=50)	DILI AA neg (n=262)	CBP (n=53)	Valor de p
<b>Edad media, años</b>	62±15	57±18	52±12	0,002
<b>Sexo femenino, %</b>	56	47,3	94,3	<0,001
<b>Comorbilidades, n/N (%)</b>				
Diabetes mellitus	4/50 (8)	35/261 (13,4)	2/39 (5,1)	0,220
Hipertensión arterial	17/46 (37)	65/211 (31)	7/39 (18)	0,148
Tabaquismo	4/33 (12)	21/164 (13)	3/51 (6)	0,389
Ictericia, %	76	77	7,5	<0,001
<b>Necesidad tratamiento, n/N (%)</b>	12/43 (28)	71/223 (32)	51/53 (96,2)	<0,001
<b>Valores analíticos, media</b>				
BT (x LSN)	5,8±4	8±7	1,17±1,8	<0,001
AST (x LSN)	4,8±4	3.6±2.8	2,3±1,8	<0,001
ALT (x LSN)	6,1±6,2	5.5±3.8	3,14±2,7	<0,001
GGT (x LSN)	10,8 ±11,6	11.5±12	7,7±6,7	0,091
FA (x LSN)	3,6±4	3.3±2.3	2,7±2,5	0,223
TP índice, %	89±25	96±18	92±15	0,098

Tabla 23. Distribución de variables (grupos Col-Mx)

- Edad y sexo de los pacientes:

La edad media de los pacientes fue de 62 años (rango 16-84) en el grupo AA+, de 57 años en el grupo AA- (rango) y de 52 en la CBP (rango 33-78) ( $p=0,002$ ).

El sexo femenino (figura 74) predominó en la cohorte CBP (94,3%) respecto a los pacientes DILI AA+ (56%) y AA- (47,3%) ( $p<0,001$ ).

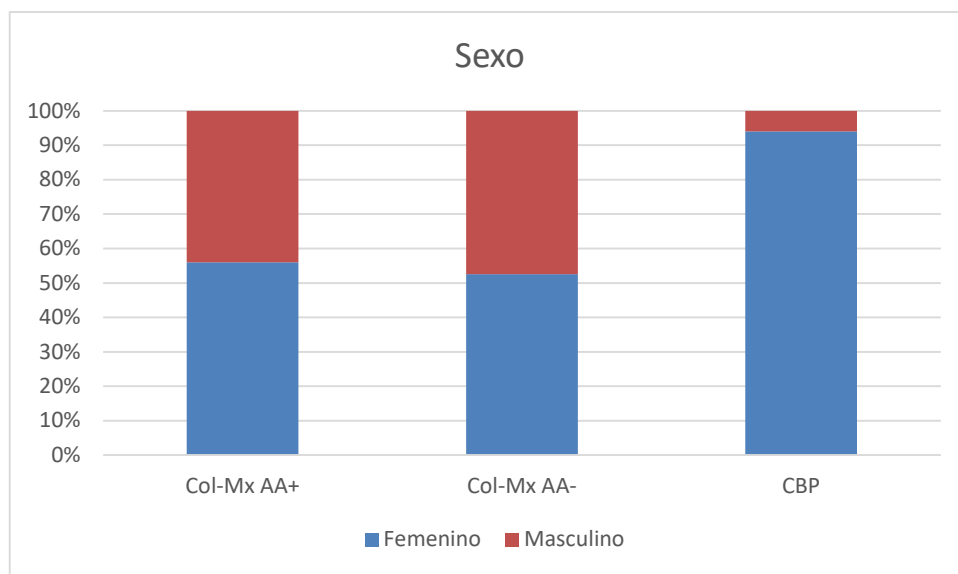


Figura 74. Distribución por sexos (grupos Col-Mx)

- Comorbilidades asociadas:

Tanto la diabetes mellitus (8% vs 13,4% vs 5,1%,  $p=0,220$ ), como la hipertensión arterial (37% vs 31% vs 18%,  $p=0,148$ ) y el tabaquismo (12% vs 13% vs 6%,  $p=0,389$ ) fueron más frecuentes en los grupos DILI que en la cohorte de CBP (figura 75).

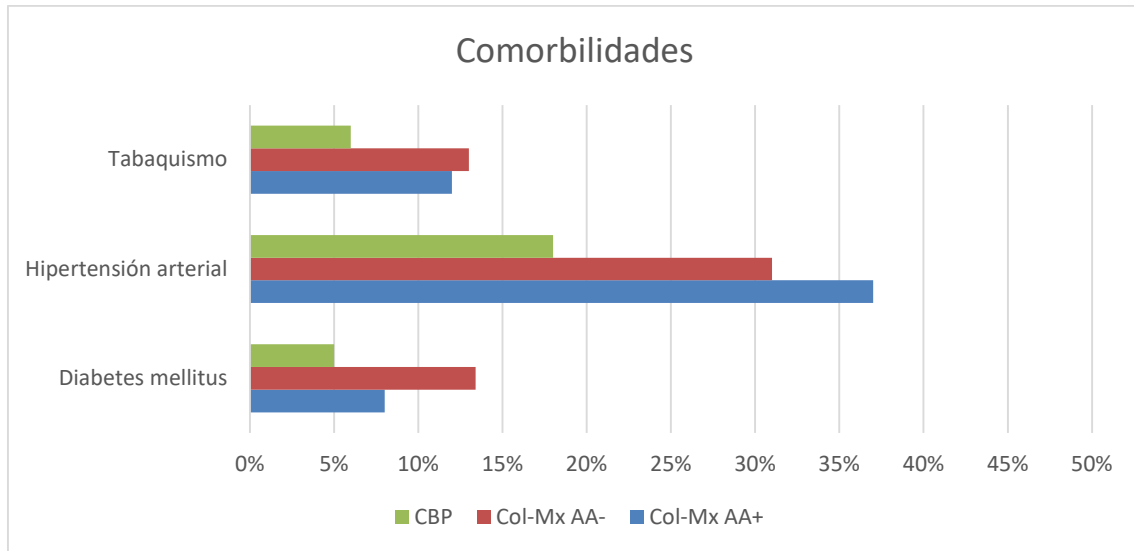


Figura 75. Distribución comorbilidades (grupos Col-Mx)

- Evolución del episodio:

La necesidad de tratamiento fue superior en el grupo CBP (92,8%) respecto a los grupo DILI AA+ (28%) y AA neg (32%), ( $p < 0,001$ ).

- Valores analíticos:

Desde el punto de vista analítico (figura 76), los casos DILI presentaron valores más elevados de BT (5,8 xLSN vs 8 xLSN vs 1,17 xLSN,  $p < 0,001$ ) en el momento de la presentación, en correlación con la presencia de ictericia (76% vs 77% vs 7,5%,  $p < 0,001$ ). En cuanto a AST (4,8 xLSN vs 3,6 xLSN vs 2,3 xLSN,  $p < 0,001$ ), ALT (6,1 xLSN vs 5,5 xLSN vs 3,14 xLSN,  $p < 0,001$ ) y FA (3,6 xLSN vs 3,3 xLSN vs 2,7 xLSN,  $p = 0,223$ ), los valores fueron más elevados en AA+ respecto a AA-, y en este último con respecto a CBP. La GGT (10,8 xLSN vs x11,5 LSN vs x7,7 LSN,  $p = 0,091$ ) fue superior en el grupo AA-, al igual que el TP (89% vs 96% vs 92%,  $p = 0,098$ ).

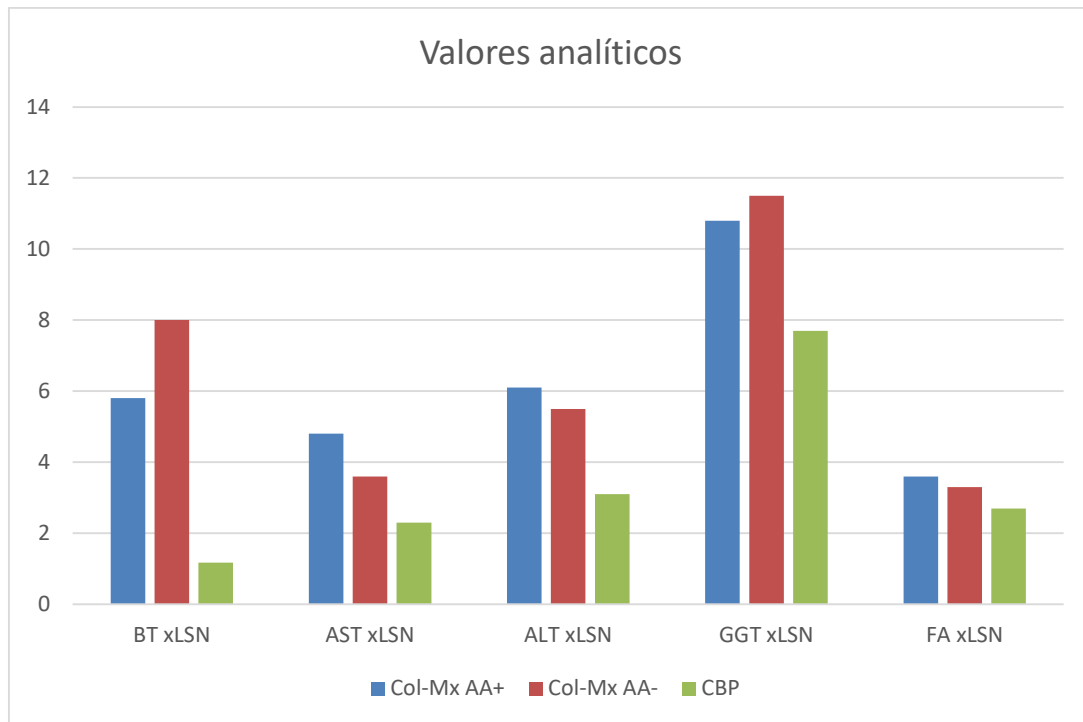


Figura 76. Distribución de las variables analíticas (grupos Col-Mx)



# *Discusión*

Este trabajo se desarrolló para poner de manifiesto la existencia de hepatitis y colangitis autoinmunes inducidas por fármacos, como entidades distintas y con características propias y diferenciales. El Registro Español de Hepatotoxicidad ha sido un instrumento útil para testar la hipótesis de estudio toda vez que los casos son recogidos de forma prospectiva, con una metodología estricta de evaluación de causalidad. Los casos de DILI con fenotipo autoinmune incluidos en el Registro no tienen así el sesgo de aquellos casos identificados “a posteriori” como relacionados con fármacos en bases de datos de hepatitis autoinmune “idiopática”<sup>84</sup>.

El análisis de los casos incluidos en el Registro Español de Hepatotoxicidad confirma la hipótesis planteada, mostrando que tanto el grupo de hepatitis autoinmune inducido por fármacos, como los casos colestásicos de perfil autoinmune son entidades diferenciadas.

Dentro del perfil hepatocelular, el grupo DI-HAI presentó una media de edad mayor, en comparación con DILI AA+, AA neg y HAI idiopática, siendo menor esta cifra en los casos de autoanticuerpos negativos. Se postula que los individuos de mayor edad son más propensos al desarrollo de fenómenos de autoinmunidad, ya que el envejecimiento del sistema inmune se caracteriza por cambios en las subclases de células T, alteraciones a nivel celular y molecular, y a la atrofia del timo; lo que conduce a una

disminución de la función de las células B y T. Estas alteraciones se acompañan de la pérdida de la habilidad de reconocer antígenos “propios” y extraños, lo que conlleva finalmente a la producción de autoanticuerpos y al desarrollo de enfermedades autoinmunes<sup>112,113</sup>. Los pacientes con HAI idiopática tienen una edad de presentación bimodal, en la pubertad y entre la cuarta y sexta década<sup>75</sup>, lo cual se reafirma en los casos de nuestra cohorte y con los DI-HAI, con una edad media de 56 años y entre los que hay un caso de una paciente de 15 años.

El sexo femenino fue predominante en el grupo de HAI idiopática y de DI-HAI, respecto a los otros grupos DILI, lo que está en correlación con la predominancia de este género en los pacientes con HAI, con una ratio de 3:1 respecto al varón<sup>75</sup>. El género femenino fue también predominante en un estudio turco<sup>87</sup> y en otro en pacientes japoneses<sup>88</sup>, (100% y 80% de mujeres, respectivamente). Aunque cabe destacar que la metodología de estos estudios difiere de la empleada en este trabajo. En el caso del estudio turco<sup>87</sup> realizaron un análisis retrospectivo de los casos de DILI, y seleccionaron entre ellos los que cumplían unos criterios de DI-HAI definidos por los autores, que fueron pacientes con HAI-score pretratamiento entre 10 y 15, datos histopatológicos compatibles, resolución del daño tras suspender el fármaco y sin evidencia de recidiva en el seguimiento. Si revisamos el japonés<sup>88</sup>, su estrategia de búsqueda fue la contraria, ya que revisaron de forma retrospectiva los casos catalogados de HAI idiopática, seleccionando entre ellos los DI-HAI como aquellos con una exposición a fármaco previa con secuencia temporal compatible.

Con respecto a la gravedad clínica de los casos de DILI, predominaron los casos moderados en los tres grupos, siendo la distribución de las categorías muy similar en el grupo AA+ respecto al DI-HAI. Los casos leves predominaron en el grupo de hepatotoxicidad con autoanticuerpos negativos (34%). Esta distribución presenta

similitudes con la descrita en la cohorte americana de hepatotoxicidad DILIN<sup>52</sup>, a excepción de los casos severos, que fueron más numerosos en esta última (21%).

Si analizamos los síntomas que se presentaron de forma asociada en el debut de los episodios de DILI, se observa que ni la fiebre ni el rash se describieron en casos DI-HAI, siendo la fiebre más frecuente en la cohorte AA neg (9,8%) y el rash en la AA+ (7,7%). Las artralgias sí predominaron en el grupo DI-HAI (13,3%). Y con respecto a alteraciones en el hemograma de estos pacientes, la linfopenia (<1000/ml) fue superior en los casos AA neg (18,6%) y la eosinofilia (>7%) en los AA+ (22,3%); sin alcanzar la significación estadística en ningún caso. En el análisis del Registro Español<sup>51</sup>, un 21% de los casos hepatocelulares presentaron una o más características de hipersensibilidad (fiebre, rash y/o eosinofilia), y un 11% en la cohorte DILIN<sup>52</sup> presentaban al menos 2 de esas 3 características; aunque no se describen los porcentajes individuales.

En los casos de HAI idiopáticos, la fiebre y el rash son poco frecuentes como síntomas acompañantes<sup>75</sup>, peculiaridad que se ha evidenciado en nuestra cohorte de pacientes DI-HAI y no han sido descritas, de forma individualizada, en otras cohortes similares. Los casos en el grupo AA+ con manifestaciones de hipersensibilidad se encuentran en relación con el DILI inmunomediado.

En cuanto a las comorbilidades, tanto la DM-II como la hipertensión arterial fueron más frecuentes en la cohorte DI-HAI, seguidas de la cohorte AA+, encontrando sólo un 1,4% de pacientes DM en el grupo de HAI idiopática; aunque el porcentaje en los casos DILI (en torno al 10%) fue inferior al descrito en la literatura<sup>52</sup>. En la cohorte turca<sup>87</sup> se encontró un 14,5% de pacientes diabéticos en el grupo de daño hepatocelular. No hay datos sobre la presencia de comorbilidades en otras series de DI-HAI. La prevalencia de DM en pacientes con HAI idiopática no ha sido ampliamente estudiada en la literatura,

pero en un estudio reciente japonés<sup>114</sup> sobre el tema, se ha detectado una prevalencia de DM al diagnóstico de la entidad del 1% (en concordancia al encontrado en nuestra serie), con una incidencia acumulada de nuevos diagnósticos de DM de un 1,2% por año, en estrecha relación con la toma crónica de corticoides.

El síndrome metabólico predominó en la cohorte AA neg (5,2%), respecto a los otros grupos DILI; y el hábito tabáquico fue superior en los pacientes AA+, aunque sin alcanzar la significación estadística en ninguno de los casos. Llama la atención que ninguno de los casos DI-HAI presentaban síndrome metabólico, muy relacionado con la presencia de una enfermedad hepática por depósito de grasa subyacente; lo cual reafirma que en nuestra cohorte se ha identificado un subgrupo de pacientes bien caracterizado, en el que la esteatosis hepática no supone un factor de confusión.

La presencia de otras enfermedades autoinmunes, que tiene especial importancia cuando se valora un caso de sospecha de HAI y que otorga 2 puntos en el HAI-score clásico<sup>72</sup>, tuvo una frecuencia similar en el grupo DI-HAI (24%) con respecto a los casos HAI idiopáticos (31%),  $p=0,533$ . Este porcentaje en la serie de Yeong<sup>88</sup> es algo superior, encontrando un 45,4% en los casos DI-HAI y un 52% en los HAI idiopáticos.

Con respecto a la autoinmunidad, el ANA fue el autoanticuerpo más frecuentemente positivo en los pacientes con HAI, DI-HAI y DILI AA+, no encontrándose ningún AntiLKM1 positivo entre los pacientes DI-HAI. En el estudio de Björnsson<sup>115</sup> se encontró un 83% de ANA+ y 50% ASMA+ en DI-HAI, y un 70% y 45% respectivamente, en HAI idiopática (NS), similar a los resultados encontrados en nuestro estudio. La presencia de ANA y/o ASMA + se da hasta en un 75% de los pacientes diagnosticados de HAI idiopática<sup>75</sup>. En ninguna de las series publicadas se hace referencia

a la detección o no de AntiLKM-1 en las distintas cohortes, siendo este anticuerpo característico de la HAI tipo 2, cuya frecuencia oscila en torno a un 10% de los casos, siendo más frecuente en niños<sup>75</sup>. Su escasa prevalencia y la ausencia de pacientes en edad pediátrica en nuestra serie explicaría que no haya habido ningún caso en nuestro grupo DI-HAI, lo que podría considerarse una característica diferencial, aunque sólo se dispone de resultados de AntiLKM1 en 18 de los 25 pacientes de esa cohorte.

En cuanto a la titulación, un 60% de los casos de DI-HAI y HAI idiopática presentaban valores de ANA de 1/320 o superiores. Pero, con respecto al ASMA, el 80% de los casos HAI tenían cifras de 1/160 o superiores, frente al 50% de los casos DI-HAI (NS). La detección de títulos altos de autoanticuerpos en nuestros casos DI-HAI, que se mantienen en determinaciones seriadas, hace que este hallazgo no sea meramente un epifenómeno y, por lo tanto, va a favor de la etiología autoinmune de estos episodios y su estrecha relación con la HAI idiopática.

En cuanto a los alelos HLA, estos se analizaron en los grupos DI-HAI y HAI idiopáticos, siendo el HLA-DR3+ el más frecuente en los casos idiopáticos y el HLA-DR4 en los DI-HAI, aunque en los DI-HAI el porcentaje fue igual (en probable relación pequeño al tamaño muestral) (NS). Estos hallazgos son acordes con los datos publicados en la literatura, ya que el DR3 es el antígeno que se relaciona con más susceptibilidad de desarrollo de HAI, sobre todo en población europea; siendo el DR4 el antígeno secundario<sup>116</sup>.

Desde el punto de vista histológico, sólo se disponía de los informes de biopsia hepática realizados por los patólogos locales y las muestras no pudieron ser valoradas por un patólogo central, lo que supone una limitación a la hora de valorar este parámetro. De igual forma, tampoco se pudo realizar un análisis exhaustivo del infiltrado leucocitario

portal, tal como propone Foureau en su estudio<sup>92</sup>. Teniendo en cuenta esta premisa, se clasificaron las biopsias disponibles de casos DI-HAI y HAI idiopáticos según el estudio de Suzuki<sup>91</sup>, encontrando las diferencias que se comentan en la tabla 14 de la sección de resultados. Si se tienen en cuenta las características histológicas que Suzuki refiere como más “a favor” de DILI o de HAI, en nuestro estudio encontramos concordancia en siete de ellas: la inflamación portal severa (más frecuente en HAI), presencia de linfocitos intra-acinares prominentes (predominando en DI-HAI), colestasis canalicular (DI-HAI), la presencia de células plasmáticas portales prominentes (más frecuente en HAI, y coincidente con el estudio de Foureau<sup>92</sup>), formación de rosetas (HAI), evidencia de cualquier nivel de fibrosis (HAI) y la colestasis hepatocelular (más frecuente en DI-HAI y 0% en HAI). En este mismo estudio, se realiza un análisis de subgrupo en el que se comparan los casos DI-HAI vs HAI, observando que la infiltración intra-acinar por linfocitos se observaba con más frecuencia en los casos DI-HAI, al igual que en nuestra serie. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Yeong et al en su serie<sup>88</sup>, a excepción de la evidencia de colestasis y la presencia de rosetas. Por otro lado, Licata et al<sup>86</sup> comparan en su serie los especímenes de biopsia hepática de los pacientes con DI-HAI frente a casos DILI, y aunque no es comparable con nuestros resultados, debe destacarse que obtiene porcentajes más altos en casi todos los ítems evaluados.

Con respecto al grado de fibrosis, un valor de F2 o superior fue más frecuente en la cohorte HAI, pero el subgrupo de pacientes F4 era más numeroso en el grupo DI-HAI. Clásicamente no se había descrito fibrosis avanzada en los casos DI-HAI, pero en nuestra cohorte, en dos de los casos, el tiempo de tratamiento había sido prolongado (11 y 24 meses); lo que justificaría la presencia de fibrosis avanzada al diagnóstico.

En el momento de la presentación del cuadro, el episodio fue más “agresivo” en los pacientes con DI-HAI y DILI AA+, sobre todo en cuanto a la BT (e ictericia) y ALT,

## Capítulo VI: Discusión

que alcanzaron la significación estadística. Esta diferencia es más marcada entre el grupo DI-HAI y la HAI idiopática, lo que puede contribuir a su diferenciación. Estos hallazgos van en concordancia con estudios previos, que también destacan la presencia de cifras de BT<sup>87,88</sup> y aminotransferasas<sup>84</sup>, más elevadas en los casos de DI-HAI.

Posiblemente por la mayor severidad al inicio, la instauración de tratamiento fue también mayor en los casos de HAI con respecto a los pacientes DILI. El tratamiento iniciado en los casos de HAI idiopática se ajustaba a lo indicado según las guías de práctica clínica vigentes<sup>75</sup>. El tipo de tratamiento más empleado fueron los corticoides, en un 90% de los casos DI-HAI y un 94% de los HAI idiopáticos, asociándoles azatioprina como inmunomodulador en un 55% y 56% de los casos respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tipo de tratamiento. La instauración de tratamiento inmunosupresor es similar a los hallazgos publicados por Björnsson<sup>84</sup>, cuyos pacientes con DI-HAI recibieron tratamiento inmunosupresor en un 88% y azatioprina en un 57% de ellos. En la serie de Yeong<sup>88</sup>, al 91% de los pacientes DI-HAI se les indicó tratamiento, usando azatioprina en 90% de los mismos (9 de 10 pacientes).

Aunque los casos DI-HAI tuvieron un debut más severo, sólo el 50% precisó ingreso hospitalario, y no hubo fallecimientos por complicaciones durante el ingreso ni por FHF, tasa que alcanza hasta un 12,5% en los casos DILI AA+ y un 7,5% en los AA neg. Estos datos son similares a los recogidos en el análisis de la cohorte española del registro de DILI en 2005<sup>51</sup>, donde el grupo hepatocelular presentó una tasa de exitus del 7% con un 6% de casos de FHF; y en la cohorte DILIN<sup>52</sup>, que describe un 5,4% de fallecimientos en la cohorte hepatocelular.

El tiempo medio de resolución fue superior en el grupo DILI AA neg (298 días) respecto al resto, siendo de solo 154 días en los casos HAI idiopáticos y de 181 días en los DI-

## Capítulo VI: Discusión

HAI; aunque en las series de Kuzu<sup>87</sup> y Yeong<sup>88</sup>, la media de días de resolución en este último grupo fue inferior, de 63 y 56 días, respectivamente. Esta diferencia puede estar justificada por los distintos momentos en los que se realizaron las analíticas de control en los casos DI-HAI remitidos al Registro, lo que puede sobreestimar el tiempo de resolución.

A pesar de la presentación más abrupta, la tasa de respuesta al tratamiento fue completa en un mayor porcentaje de pacientes del grupo DI-HAI respecto a la cohorte HAI idiopática, sin identificarse ninguna recaída; lo que está en línea con los datos conocidos de la cohorte “alemana”<sup>84</sup>, con mayor éxito de estos pacientes tras la retirada de tratamiento y con la cohorte japonesa<sup>88</sup> y turca<sup>87</sup>, cuyos casos presentaban una mayor tasa de remisión, siendo del 100% en esta última. Este dato hace especialmente importante realizar una correcta diferenciación de los casos para identificar aquellos pacientes que se benefician de una interrupción precoz del tratamiento inmunosupresor.

La distribución de los fármacos responsables de los episodios de DILI y aquellos presentes en la comedicación de los pacientes con HAI idiopática se presentan en la figura 61 y tabla 19 de la sección de resultados. Cabe destacar que el grupo J (antiinfecciosos) fue predominante en la cohorte de DILI AA+ y AA-, fundamentalmente a expensas de amoxicilina-clavulánico; y el grupo C (aparato cardiovascular) en la cohorte DI-HAI y en los pacientes HAI, junto con el grupo N en este último (sistema nervioso central).

En nuestra cohorte de DI-HAI, la mayor parte de los fármacos causantes son los “clásicos” ya conocidos y descritos previamente en la literatura; entre ellos: nitrofurantoína (2 casos), amoxicilina-clavulánico (1 caso) y minociclina (1 caso)<sup>75,79</sup>. A destacar también los casos ocasionados por fármacos biológicos (anti-TNF)<sup>117</sup> y por estatinas<sup>81</sup>, ambos con incidencia creciente en la literatura.



## Capítulo VI: Discusión

Llama la atención la destacada presencia de estatinas en la comedicación de los pacientes con HAI idiopática, hasta 7 de los 52 pacientes las tomaban en el momento del diagnóstico; lo que hace plantearnos que este fármaco pueda ser el desencadenante no identificado en algunos casos de HAI idiopática. La alta tasa de tratamiento con levotiroxina en esta cohorte se explica por la estrecha relación de esta patología con otras de etiología autoinmune, entre las que destacan los trastornos tiroideos.

En base a los resultados obtenidos, se presentan, en la tabla 24, las principales características diferenciales de los casos DI-HAI para ayudar en su identificación en los casos sospechosos:

<b>Predominio sexo femenino</b>	>60%
<b>Fármacos implicados</b>	Amoxicilina-clavulánico, Atorvastatina, Ciproterona, Dexketoprofeno, Ebrotidina, Efalizumab, Ezetimibe, Fluvastatina, Herbalife, Ibuprofeno, Infliximab, Irbesartan, Isoniacida, Meloxicam, Minociclina, Nitrofurantoína, Omeprazol, Orlistat, Simvastatina, Trimetropim-Sulfametoxazol.  Otros fármacos descritos en la literatura, no presentes en nuestro estudio: Alfa-metil-dopa
<b>Alteraciones analíticas</b>	Ictericia. AST-ALT >20xLSN
<b>Autoinmunidad</b>	ANA, ASMA +
<b>Histología hepática</b>	Linfocitos intraacinares prominentes. Colestasis hepatocelular.  Fibrosis ≤F2 (mayor si tiempo prolongado de tratamiento)
<b>Evolución clínica</b>	Buena respuesta al tratamiento, sin recaídas tras suspensión

Tabla 24. Principales características diferenciales en los casos DI-HAI

Aunque se han obtenido diferencias significativas en el análisis a pesar de tener un tamaño muestral pequeño, se requieren de estudios posteriores para confirmar los resultados y darle fortaleza a los mismos.

En cuanto a los casos de hepatotoxicidad de tipo colestásico, el grupo DILI AA+ presentó una edad media mayor respecto al grupo de autoinmunidad negativa y la CBP ( $p=0,002$ ). Es bien conocido que el daño colestásico es más frecuente en edades más avanzadas<sup>23,51</sup>. Como ya se ha comentado en el grupo hepatocelular, esta mayor edad media en el grupo autoinmune se relaciona con la mayor propensión al desarrollo de fenómenos de autoinmunidad en individuos mayores, por las alteraciones en la función de las células B y T, que conllevan a la producción de autoanticuerpos<sup>112,113</sup>. El diagnóstico de CBP suele realizarse en la década de los 50, en concordancia con la media de edad de nuestra cohorte<sup>82</sup>.

El sexo femenino fue claramente predominante en el grupo de CBP, acorde con lo que se describe en la literatura, una distribución de 10:1 respecto al sexo masculino<sup>82</sup>. El grupo AA+ era el segundo en predominancia femenina; este hecho se explica por la conocida reactividad inmune aumentada en el sexo femenino, que predispone al desarrollo de patología autoinmune, y en cuya patogenia se encuentran numerosos factores, entre los que destacan los cambios hormonales, exposición a factores medioambientales y factores genéticos y epigenéticos<sup>118</sup>.

En cuanto al tipo de daño evidenciando en las cohortes DILI, fue más frecuente el tipo mixto en el grupo AA+, aunque sin alcanzar la significación estadística.

En relación a la gravedad clínica de los casos DILI, no hubo diferencias en cuanto a la distribución en los grupos, siendo predominante en ambos los casos moderados y sin evidencia de casos fatales. Esta distribución es similar a la descrita en la cohorte DILIN<sup>52</sup>, aunque en la misma el porcentaje de casos severos y fatales era mayor.

## Capítulo VI: Discusión

Si analizamos los síntomas asociados en el momento de presentación de los casos de toxicidad y las alteraciones en el hemograma (linfopenia, eosinofilia), estos presentaron una distribución similar en ambas cohortes, salvo la fiebre que fue ligeramente más frecuente en el grupo AA+ y el rash que lo fue en el AA neg (NS). En el análisis del Registro Español<sup>51</sup>, un 27% de los casos colestásicos/mixtos presentó una o más características de hipersensibilidad (fiebre, rash y/o eosinofilia), en concordancia con nuestros datos. En cambio, la cohorte DILIN<sup>52</sup> presenta cifras en torno a un 17% y con tasas de eosinofilia periféricas menores (en torno a un 15%). Lo que es coincidente en el análisis de ambos Registros y en los casos de nuestra cohorte, es el mayor porcentaje de características de hipersensibilidad en los pacientes de perfil colestásico/mixto respecto a los hepatocelulares<sup>51,52</sup>. Un estudio del Registro Español de 2004<sup>119</sup> en una cohorte de 140 pacientes con DILI puso de manifiesto la relación entre el HLA de clase II y daño colestásico/mixto, sugiriendo que la mayoría de estos casos tienen un componente alérgico de base genética.

En cuanto a la distribución de las comorbilidades, no se encontraron importantes diferencias en relación con la diabetes mellitus tipo II, el tabaquismo ni el síndrome metabólico; aunque el porcentaje de DM-II (8% en AA+ y 13% en AA neg) fue inferior al descrito en la literatura (25% en la cohorte DILIN<sup>52</sup>). Cabe destacar un menor porcentaje de pacientes con hipertensión arterial en el grupo de CBP, aunque sin alcanzar la significación estadística. Este hecho puede explicarse por el alto porcentaje de mujeres que compone el grupo, que tienen mayor predisposición para el desarrollo de patología autoinmune como hemos comentado, pero siendo esos mismos factores los que confieren protección para la patología cardiovascular<sup>120</sup>.

Si analizamos los autoanticuerpos presentes en la cohorte AA+ y en la de CBP, el ANA+ fue el predominante en la cohorte DILI, seguidos del ASMA+ y el AntiLKM1+,

## Capítulo VI: Discusión

siendo el AMA negativo en todos los casos (ya que este era criterio de exclusión). Con respecto al grupo CBP, el AMA fue positivo en un 87% de los casos (similar a lo publicado en la literatura<sup>82</sup>, en cambio se obtuvieron porcentajes más altos de ANA y ASMA+ (60% y 73%, respectivamente), estando descritos en torno al 30%<sup>95</sup>, aunque un reciente estudio japonés detectó tasas de ANA+ en estos pacientes del 84%<sup>121</sup>. Este hallazgo se explica en parte por la presencia de 7 pacientes CBP AMA negativo, en los cuales la positividad de los ANA y ASMA es más frecuente.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos DILI en cuanto a necesidad de hospitalización, exitus por complicaciones durante el ingreso y días de resolución del episodio. En cuanto a estas dos últimas variables, los resultados obtenidos están en relación con los descritos en la serie del Registro Español<sup>51</sup> y del DILIN<sup>52</sup>.

Con respecto a la necesidad de tratamiento, el porcentaje fue significativamente mayor en el grupo de CBP; respecto a los pacientes de toxicidad, aunque sin diferencias entre estos últimos.

En el momento del diagnóstico, la alteración del perfil hepático fue mayor, para todas las variables analíticas (BT, AST, ALT, GGT y FA), en los casos de toxicidad frente a los de CBP; aunque sólo alcanzó la significación estadística en la BT y las aminotransferasas. La CBP se diagnostica de forma más frecuente en pacientes con alteración mantenida del perfil hepático<sup>82</sup>, más que en un episodio de hepatitis aguda, lo que explica esta diferencia. Además, la presencia de un 53% de casos mixtos en la cohorte de toxicidad justifica los valores más elevados de transaminasas. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros de coagulación entre los tres grupos.

La distribución de los fármacos responsables de los episodios de toxicidad se presenta en la figura 69 de la sección de resultados. A destacar que el grupo J

## Capítulo VI: Discusión

(antiinfecciosos) fue predominante en ambas cohortes, fundamentalmente a expensas de amoxicilina-clavulánico. En los pacientes AA+ le seguía en frecuencia los grupos L (antineoplásicos e inmunomodulares), M (musculo-esquelético) y C (aparato cardiovascular). En cuanto a los pacientes AA-, los más frecuentes tras el grupo J, fueron el C y el N (sistema nervioso). Esta distribución de frecuencia está en consonancia con lo descrito en la literatura<sup>51,52</sup>. Hay que resaltar la implicación de las estatinas e inmunosupresores (azatioprina) como causantes de un porcentaje significativo de casos AA+, en analogía con los resultados observados en los casos DI-HAI.

Como debilidades del estudio, deben citarse el bajo número de pacientes en la cohorte DI-HAI, por la dificultad para establecer su diagnóstico y no ser una entidad frecuente; disponiendo, además, de unos datos de seguimiento con temporalidad desigual. De igual forma, la recogida de los casos de comparación (HAI idiopática y CBP) ha sido con carácter retrospectivo, con las limitaciones que eso conlleva. Teniendo en cuenta estas limitaciones es necesaria la realización de más estudios prospectivos que deberán ser de carácter multicéntrico para incluir un número suficiente de pacientes que confirmen los resultados preliminares de la presente tesis doctoral.



# *Conclusiones*

- El grupo de hepatitis autoinmune inducida por fármacos presenta características diferenciales respecto al DILI con autoanticuerpos positivos y a la HAI idiopática, coincidiendo con ellos en la predominancia femenina y una edad más avanzada al diagnóstico.
- En los casos de DI-HAI los niveles de transaminasas y bilirrubina son mayores, el HLA-DR4 más frecuente y no se ha identificado la presencia de anticuerpos anti-LKM1.
- Las características evidenciadas en la biopsia hepática pueden ayudar en la diferenciación de los casos de hepatotoxicidad y hepatitis autoinmune, siendo más característica la aparición de colestasis y linfocitos intraacinares prominentes en los especímenes de pacientes con DI-HAI. Sin embargo, la inflamación portal severa, la presencia de células plasmáticas portales y/o la formación de rosetas son más frecuentes en la hepatitis autoinmune idiopática. Un grado de fibrosis igual o inferior a F2 es más indicativo de DI-HAI, pero puede ser superior si el tiempo de tratamiento con el fármaco responsable ha sido prolongado.
- Los casos de DI-HAI son más graves en el momento del debut, al presentar valores de transaminasas y bilirrubina más elevados; a pesar de lo cual tienen una respuesta excelente al tratamiento sin evidencia de recurrencia tras la suspensión

## Capítulo VII: Conclusiones

del mismo, lo que confiere una gran importancia a la identificación precoz de esta variedad, ya que los pacientes se beneficiarían de una suspensión precoz del tratamiento inmunosupresor.

- Los casos de hepatotoxicidad colestásicos/mixtos con autoinmunidad positiva se presentan de forma predominante en pacientes de sexo femenino y edad más avanzada, aunque el predominio en el sexo femenino es más evidente en la colangiopatía autoinmune.
- En la cohorte de hepatotoxicidad colestásica es más frecuente la presencia de ictericia y características de hipersensibilidad (fiebre, rash y/o eosinofilia) que en pacientes con colangiopatía autoinmune. Además, la alteración del perfil hepático (transaminasas y bilirrubina) es más significativa en los casos de hepatotoxicidad colestásica con autoanticuerpos positivos respecto a la colangiopatía autoinmune, ya que la forma de presentación de esta última suele ser en forma de colestasis asintomática.
- Los autoanticuerpos predominantes en los casos de hepatotoxicidad colestásica AA+ son los ANA, seguidos de los ASMA, con baja frecuencia de AntiLKM1.
- Es muy importante la realización de una anamnesis farmacológica concienzuda ante todo caso de hepatitis y colangitis autoinmune, ya que algunos fármacos de uso habitual y crónico, como las estatinas pudieran jugar un papel importante como desencadenantes de la enfermedad en pacientes predispuestos.



# Bibliografía

1. Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995; **58**(1): 108-17.
2. Andrade R, Lucena M. Drug induced liver disease-Mechanisms and diagnosis. In: John McDonald AB, ed. Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology. 3th ed: Wiley-Blackwell; 2010: 771-86.
3. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**(7): 950-66.
4. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; **58**(1): 71-80.
5. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; **36**(2): 451-5.
6. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; **144**(7): 1419-25, 25.e1-3; quiz e19-20.
7. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; **89**(6): 806-15.
8. Døssing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1993; **9**(6): 441-9.
9. Larrey D. [Drug-induced hepatitis: epidemiologic, clinical, diagnostic and physiopathologic aspects in 1995]. *Rev Med Interne* 1995; **16**(10): 752-8.
10. Bruguera M, Barrera JM, Corradi F, Mas A. [Hypertransaminasemia greater than 400 U/l in adults seen at a tertiary hospital. Prospective study of etiology]. *Gastroenterol Hepatol* 2005; **28**(1): 15-9.
11. Andrade R, Lucena M. Hepatitis tóxica. In: Montoro M, García-Pagán J, eds. Gastroenterología y hepatología Problemas comunes en la práctica clínica. 2nd ed. Madrid; 2012: 735-46.
12. Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; **14**(4): 286-92.
13. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. HLA-B\*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009; **41**(7): 816-9.
14. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; **141**(1): 338-47.
15. Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, et al. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010; **42**(8): 711-4.
16. Alfirevic A, Gonzalez-Galarza F, Bell C, et al. In silico analysis of HLA associations with drug-induced liver injury: use of a HLA-genotyped DNA archive from healthy volunteers. *Genome Med* 2012; **4**(6): 51.

## Capítulo VIII: Bibliografía

17. Schaid DJ, Spraggs CF, McDonnell SK, et al. Prospective validation of HLA-DRB1\*07:01 allele carriage as a predictive risk factor for lapatinib-induced liver injury. *J Clin Oncol* 2014; **32**(22): 2296-303.
18. Aithal G, Nicoletti P, Bjornsson E, et al. HLA-A\*33:01 is strongly associated with drug-induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds. *Hepatology* 2015; **65**(1(Suppl)): 325A-6A.
19. Nicoletti P, Werk AN, Sawle A, et al. HLA-DRB1\*16: 01-DQB1\*05: 02 is a novel genetic risk factor for flupirtine-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2016; **26**(5): 218-24.
20. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol* 2015; **63**(2): 503-14.
21. Uetrecht JP. New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the "danger hypothesis" and innate immune system. *Chem Res Toxicol* 1999; **12**(5): 387-95.
22. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008; **47**(6): 2003-9.
23. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; **49**(6): 2001-9.
24. Hughes JD, Blagg J, Price DA, et al. Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; **18**(17): 4872-5.
25. Leeson PD, Springthorpe B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat Rev Drug Discov* 2007; **6**(11): 881-90.
26. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology* 2013; **58**(1): 388-96.
27. Weng Z, Wang K, Li H, Shi Q. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget* 2015; **6**(19): 17031-8.
28. Park BK, Lavery H, Srivastava A, Antoine DJ, Naisbitt D, Williams DP. Drug bioactivation and protein adduct formation in the pathogenesis of drug-induced toxicity. *Chem Biol Interact* 2011; **192**(1-2): 30-6.
29. Stepan AF, Walker DP, Bauman J, et al. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. *Chem Res Toxicol* 2011; **24**(9): 1345-410.
30. Obach RS, Kalgutkar AS, Soglia JR, Zhao SX. Can in vitro metabolism-dependent covalent binding data in liver microsomes distinguish hepatotoxic from nonhepatotoxic drugs? An analysis of 18 drugs with consideration of intrinsic clearance and daily dose. *Chem Res Toxicol* 2008; **21**(9): 1814-22.
31. Bauman JN, Kelly JM, Tripathy S, et al. Can in vitro metabolism-dependent covalent binding data distinguish hepatotoxic from nonhepatotoxic drugs? An analysis using human hepatocytes and liver S-9 fraction. *Chem Res Toxicol* 2009; **22**(2): 332-40.
32. Xu JJ, Henstock PV, Dunn MC, Smith AR, Chabot JR, de Graaf D. Cellular imaging predictions of clinical drug-induced liver injury. *Toxicol Sci* 2008; **105**(1): 97-105.
33. Leone A, Nie A, Brandon Parker J, et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; **275**(3): 189-97.
34. Boelsterli UA, Lim PL. Mitochondrial abnormalities--a link to idiosyncratic drug hepatotoxicity? *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; **220**(1): 92-107.
35. Porceddu M, Buron N, Roussel C, Labbe G, Fromenty B, Borgne-Sanchez A. Prediction of liver injury induced by chemicals in human with a multiparametric assay on isolated mouse liver mitochondria. *Toxicol Sci* 2012; **129**(2): 332-45.
36. Dykens JA, Will Y. The significance of mitochondrial toxicity testing in drug development. *Drug Discov Today* 2007; **12**(17-18): 777-85.

## Capítulo VIII: Bibliografía

37. Labbe G, Pessayre D, Fromenty B. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; **22**(4): 335-53.
38. Chen M, Tung CW, Shi Q, et al. A testing strategy to predict risk for drug-induced liver injury in humans using high-content screen assays and the 'rule-of-two' model. *Arch Toxicol* 2014; **88**(7): 1439-49.
39. Lucena MI, García-Martín E, Andrade RJ, et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010; **52**(1): 303-12.
40. Ulzurun E, Stephens C, Crespo E, et al. Role of chemical structures and the 1331T>C bile salt export pump polymorphism in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int* 2013; **33**(9): 1378-85.
41. Dara L, Liu Z, Kaplowitz N. Mechanisms of Adaptation and Progression in Idiosyncratic Drug Induced Liver Injury, Clinical Implications. *Liver International* 2015.
42. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet*. England; 1999: 210-1.
43. Morgan RE, Trauner M, van Staden CJ, et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci* 2010; **118**(2): 485-500.
44. Dawson S, Stahl S, Paul N, Barber J, Kenna JG. In vitro inhibition of the bile salt export pump correlates with risk of cholestatic drug-induced liver injury in humans. *Drug Metab Dispos* 2012; **40**(1): 130-8.
45. Aleo MD, Luo Y, Swiss R, Bonin PD, Potter DM, Will Y. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump. *Hepatology* 2014; **60**(3): 1015-22.
46. Geier A, Wagner M, Dietrich CG, Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2007; **1773**(3): 283-308.
47. Köck K, Ferslew BC, Netterberg I, et al. Risk factors for development of cholestatic drug-induced liver injury: inhibition of hepatic basolateral bile acid transporters multidrug resistance-associated proteins 3 and 4. *Drug Metab Dispos* 2014; **42**(4): 665-74.
48. Morgan RE, van Staden CJ, Chen Y, et al. A multifactorial approach to hepatobiliary transporter assessment enables improved therapeutic compound development. *Toxicol Sci* 2013; **136**(1): 216-41.
49. Heubi JE, Partin JC, Partin JS, Schubert WK. Reye's syndrome: current concepts. *Hepatology* 1987; **7**(1): 155-64.
50. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; **22**(2): 145-55.
51. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; **129**(2): 512-21.
52. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; **148**(7): 1340-52.e7.
53. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Group ALFS. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; **52**(6): 2065-76.
54. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014; **147**(1): 96-108.e4.

## Capítulo VIII: Bibliografía

55. Teschke R, Andrade RJ. Drug-induced liver injury: expanding our knowledge by enlarging population analysis with prospective and scoring causality assessment. *Gastroenterology* 2015; **148**(7): 1271-3.
56. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* 2011; **7**(3): 139-50.
57. Lucena MI, Andrade RJ, Vicioso L, González FJ, Pachkoria K, García-Muñoz B. Prolonged cholestasis after raloxifene and fenofibrate interaction: A case report. *World J Gastroenterol* 2006; **12**(32): 5244-6.
58. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; **56**(2): 374-80.
59. Robles-Díaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's Law and a New Composite Algorithm to Predict Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology* 2014; **147**(1): 109-18.e5.
60. Zimmerman HJ. The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol Med* 1968; **12**(1): 135-61.
61. Björnsson ES, Jonasson JG. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013; **17**(2): 191-209.
62. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; **11**(2): 272-6.
63. Medina-Caliz I, Robles-Díaz M, García-Muñoz B, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2016.
64. Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH, Network D-ILI. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; **8**(5): 463-70.
65. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; **46**(11): 1323-30.
66. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ, GEHAM) SGftSoD-ILDGdEplHAaM. Causality assessment methods in drug induced liver injury: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; **55**(3): 683-91.
67. Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology* 2010; **51**(6): 2117-26.
68. Benesic A, Leidl A, Gerbes AL. Monocyte-derived hepatocyte-like cells for causality assessment of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gut* 2015.
69. Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int* 2015; **35**(7): 1801-8.
70. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; **2**(3): 247-59.
71. Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; **137**(3): 856-64, 64.e1.
72. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; **51**(6): 2193-213.
73. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; **31**(5): 929-38.
74. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; **48**(1): 169-76.
75. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; **63**(4): 971-1004.
76. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008; **14**(21): 3374-87.
77. Strettell MD, Donaldson PT, Thomson LJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997; **112**(6): 2028-35.

## Capítulo VIII: Bibliografía

78. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Clinical significance of HLA DRB103-DRB104 in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2006; **26**(10): 1201-8.
79. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; **56**(4): 958-76.
80. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014; **6**(4): 160-8.
81. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**(8): 757-61.
82. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; **51**(2): 237-67.
83. Castiella A, Lucena MI, Zapata EM, Otazua P, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis: a diagnostic challenge. *Dig Dis Sci* 2011; **56**(8): 2501-2; author reply 2-3.
84. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; **51**(6): 2040-8.
85. Heurgué A, Bernard-Chabert B, Diebold M, Vitry F, Louvet H, Geoffroy P. Drug-induced autoimmune hepatitis after drug-induced liver injury. *Gut* 2007; **56**(Suppl III): A271.
86. Licata A, Maida M, Cabibi D, et al. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: A retrospective cohort study. *Dig Liver Dis* 2014.
87. Kuzu UB, Öztaş E, Turhan N, et al. Clinical and histological features of idiosyncratic liver injury: Dilemma in diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2015.
88. Yeong TT, Lim KH, Goubet S, Parnell N, Verma S. Natural history and outcomes in drug-induced autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2015.
89. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; **24**(2): 289-93.
90. Weiler-Normann C, Schramm C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011; **55**(4): 747-9.
91. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; **54**(3): 931-9.
92. Foureau DM, Walling TL, Maddukuri V, et al. Comparative analysis of portal hepatic infiltrating leucocytes in acute drug-induced liver injury, idiopathic autoimmune and viral hepatitis. *Clin Exp Immunol* 2015; **180**(1): 40-51.
93. Hisamochi A, Kage M, Ide T, et al. An analysis of drug-induced liver injury, which showed histological findings similar to autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2015.
94. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology* 2015; **62**(5): 1620-2.
95. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol* 2015; **21**(25): 7683-708.
96. Sanchez-Pobre P, Solis-Herruzo JA. Autoimmune cholangitis, nosological location. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; **95**(11): 795-8, 1-4.
97. Romero-Gomez M, Wichmann I, Crespo J, et al. Serum immunological profile in patients with chronic autoimmune cholestasis. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**(11): 2150-7.
98. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2000; **31**(6): 1231-8.
99. Selmi C, Zuin M, Bowlus CL, Gershwin ME. Anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008; **12**(1): 173-85, ix.
100. Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K, et al. Does the diagnosis of primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis depend. *Liver Int* 2005; **25**(2): 317-24.
101. Washington K. Autoimmune cholangitis: not just AMA-negative primary biliary cirrhosis. *Adv Anat Pathol* 2002; **9**(4): 244-50.
102. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; **50**(1): 291-308.



## Capítulo VIII: Bibliografía

103. Hirschfield GM. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; **25**(6): 701-12.
104. Leung PS, Lam K, Kurth MJ, Coppel RL, Gershwin ME. Xenobiotics and autoimmunity: does acetaminophen cause primary biliary cirrhosis? *Trends Mol Med* 2012; **18**(10): 577-82.
105. Sohda T, Shiga H, Nakane H, et al. Rapid-onset primary biliary cirrhosis resembling drug-induced liver injury. *Intern Med* 2005; **44**(10): 1051-4.
106. Brown PJ, Lesna M, Hamlyn AN, Record CO. Primary biliary cirrhosis after long-term practolol administration. *Br Med J* 1978; **1**(6127): 1591.
107. Ohmoto K, Yamamoto S, Hirokawa M. Symptomatic primary biliary cirrhosis triggered by administration of sulpiride. *Am J Gastroenterol*. United states; 1999: 3660-1.
108. Yoneda K, Sugimoto K, Shiraki K, et al. Primary biliary cirrhosis following chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Intern Med* 2008; **47**(5): 419-20.
109. Lazarczyk DA, Duffy MC. Erythromycin-induced primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000; **45**(6): 1115-8.
110. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry. *Gastroenterology* 2005; **129**(2): 512-21.
111. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; **33**(1): 123-30.
112. Prelog M. Aging of the immune system: a risk factor for autoimmunity? *Autoimmun Rev* 2006; **5**(2): 136-9.
113. Goronzy JJ, Weyand CM. Immune aging and autoimmunity. *Cell Mol Life Sci* 2012; **69**(10): 1615-23.
114. Matsumoto N, Ogawa M, Matsuoka S, Moriyama M. Prevalence and Risk Factors of Diabetes Mellitus in Patients with Autoimmune Hepatitis. *Intern Med* 2016; **55**(8): 879-85.
115. Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; **34**(2): 115-22.
116. Umemura T, Ota M. Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin J Gastroenterol* 2015; **8**(6): 360-6.
117. Efe C. Drug induced autoimmune hepatitis and TNF-alpha blocking agents: is there a real relationship? *Autoimmun Rev* 2013; **12**(3): 337-9.
118. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; **35**(3): 347-69.
119. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology* 2004; **39**(6): 1603-12.
120. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016; **37**(1): 24-34.
121. Yang J, Yu YL, Jin Y, Zhang Y, Zheng CQ. Clinical characteristics of drug-induced liver injury and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2016; **22**(33): 7579-86.

UNIDAD DE HEPATOLOGIA  
SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO  
Y FARMACOLOGIA CLINICA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO. MALAGA  
Teléfono : 952 131572, 951 032 058  
FAX : 952.13.15.68  
E-mail : andrade@uma.es,lucena@uma.es

## PROTOCOLO DE ESTUDIO DE HEPATOPATIAS ASOCIADA A MEDICAMENTOS

Nº Historia Clínica .....  
Nombre, Apellidos .....  
Edad (años) .....  
Sexo: 1. Hombre 2. Mujer .....  
Peso (kg) .....  
Talla (cm) .....  
Etnia (especificar): 1. Español, 2. inglés, 3. centroeuropeo, 4. asiático,  
5. Árabe 5. África 6. América Norte, 7. Latinoamérica (especificar etnia) .....  
Procedencia: 1. Hospital 2. Asistencia Primaria .....  
Localidad: .....

### MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S) DE CAUSAR LA REACCION (principio activo)

### ESPECIALIDAD FARMACEUTICA (nombre comercial)

Posología (mg/h) .....  
Dosis diaria total (mg) .....  
Intervalo (h) .....  
Vía administración: 1. Oral 2. I.V. 3. I.M. 4. Sublingual  
5. Rectal 6. Aerosol 7. Otros .....  
Indicación que motivó su prescripción .....

Fechas del tratamiento desde: (día / mes/ año) .....  
hasta: (día/ mes/ año) .....  
Duración del tratamiento (días) .....  
Dentro de este periodo ¿Cuándo apareció la reacción? .....  
¿Desapareció la reacción al suspender la medicación?  
1. Si 2. No 3. No procede .....  
¿Reapareció al reemprender el medicamento?  
1. Si 2. No 3. No procede .....  
Tiempo de resolución de la reacción (días) [normaliza Br T, ALT, AST, FA] .....

## ANEXO I. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

**Enfermedad hepática de base 1.si 2.no Especificar.....**

**Corresponde a un segundo episodio de DILI**

**1.si 2.no Especificar fármaco 1<sup>er</sup> episodio.....**

### **DESCRIPCION DE LA(S) REACCION(ES) ADVERSA(S)**

(incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio)

y signos/síntomas extrahepáticos. Fecha inicio .....

Tensión arterial

Frecuencia cardíaca

**Fiebre:** 1. Si 2. No 3. No datos **Ictericia:** 1. Si 2. No 3. No datos **Rash:** 1. Si 2. No 3. No

datos **Eosinofilia :** 1. Si 2. No 3. No datos **Artralgia:** 1. Si 2. No 3. No datos

**Linfopenia** (< 1000/ml ó 1,0 x 10<sup>3</sup> /μL): 1. Si 2. No 3. No datos

### **MEDICAMENTOS CONCOMITANTES PRESCRITOS O POR AUTOMEDICACION (EXCLUYENDO LOS USADOS PARA TRATAR LA REACCION ADVERSA)**

Preparado	Dosis diaria	Vía	Indicación	Duración
-----------	-----------------	-----	------------	----------

_____	_____	_____	_____	desde .....
_____	_____	_____	_____	hasta .....
_____	_____	_____	_____	desde .....
_____	_____	_____	_____	hasta .....
_____	_____	_____	_____	desde .....
_____	_____	_____	_____	hasta .....
_____	_____	_____	_____	desde .....
_____	_____	_____	_____	hasta .....

### **DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (alergias, embarazo...).**

TABACO cigarrillos/día:

Alergias Conocidas: 1. SI 2.NO

Diabetes 1. SI 2.NO

Hipertensión 1. SI 2.NO

Síndrome Metabólico 1. SI 2.NO

### **Otras enfermedades asociadas**

**Diagnóstico de síndrome metabólico (SM) según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (Federación Mundial de Diabetes. Consenso Mundial. Alemania 2005; 999:151-83.)**

Debe existir obesidad abdominal definida por circunferencia de **cintura** superior a 94 cm en varones y superior a 80 cm en mujeres de origen europeo (y valores específicos según el grupo étnico) y al menos **2** de los siguientes **criterios**:





## ANEXO I. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

**hipertrigliceridemia** (>150 mg/dl), **cHDL** bajo (<40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres), **HTA** (>130/85 mmHg) y **glucemia en ayunas** elevada (>100 mg/dl).

**PRUEBAS DIAGNOSTICAS, Fecha** (opcionales ECG TAC, colangiografía, etc.).

**BIOPSIA, Fecha** (si procede, descripción y fecha de su realización)  
(Clasificación anatomopatológica: Código..... ver tabla adjunta al final)

**DESENLACE DE LA REACCION** (señale lo que proceda)

Resolución espontánea .....	_____
Requirió tratamiento .....	_____
Persistencia de la reacción adversa .....	_____
Necesidad de hospitalización .....	_____
Fecha ingreso .....fecha alta.....	_____
Necesidad de prolongar hospitalización previa.....	_____
Incapacidad permanente o significativa .....	_____
Recuperación .....	_____
La vida del paciente ha estado en peligro .....	_____
Fallecimiento .....	_____

**Otros datos de interés sobre el desenlace**

**Médico notificador** .....

Fecha .....

Firma .....

Teléfono contacto .....

Fax .....



# ANEXO I. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

	ANTES TRAT(fecha)	INICIAL (Fecha)	EVOLUCION (fecha)	EVOLUCION (fecha)	Evolucion (Fecha)
<b>DATOS BIOQUIMICOS</b>					
Glucosa (mg/dL)					
Urea (mg/dL)					
Creatinina (mg/dL)					
Proteínas totales (gr/dL)					
Albúmina (gr/dL)					
alfa-1 (gr/dL)					
alfa-2 (gr/dL)					
Beta (gr/dL)					
Gammaglobulinas (g/dL)					
<b>Bilirrubina total (mg/dL)(n=</b>					
Bilirrubina directa (mg/dL)					
<b>AST (UI/L)(rango )</b>					
<b>ALT (UI/L)(rango )</b>					
<b>GGT (UI/L)(rango )</b>					
F.Alcalina (UI/L) (rango )					
Triglicéridos (mg/dL)					
COLESTEROL (mg/dL)					
HDL-Colesterol (mg/dL)					
LDL-Colesterol (mg/dL)					
Hierro (µg/dL)					
Transferrina (mg/dL)					
Cobre / Ceruloplasmina					
Inmunoglobulina M (g/L)					
Inmunoglobulina G (g/L)					
Inmunoglobulina A (g/L)					
<b>HEMOGRAMA</b>					
Hematies (xmillón/mcL)					
Hemoglobina (gr/dL)					
Hematocrito (%)					
VCM (fL)					
Plaquetas (xmillón/mcL)					
Actividad protrombina (%)/ INR					
Leucocitos (xmil/mcL)					
PMN (%)					
Linfocitos (%)					
Monocitos (%)					
Eosinófilos (%)					

**ANEXO I. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS**

Basófilos (%)					
---------------	--	--	--	--	--

	INICIALES (Fecha)	EVOLUCION (Fecha)	ALTA(Fecha)
<b>MARCADORES</b>			
IgM anti HVA			
HBsAg			
Anti HBs			
Anti HBc IgM			
Anti HCV			
PCR HVC			
Anti HEV IgM			
Anti HEV IgM (PCR)			
CMV Ig M			
PCR CMV			
Epstein Barr virus Ig M			
Otros			
<b>AUTOANTICUERPOS    FECHA</b>			
ANA			
AML			
AMA			
Anti LKM-1			
Anticuerpo soluble hepático/hígado- páncreas (SLA, LP)			

## INGESTA ALCOHOL

**BEBIDA,**

**TIPO:**.....

**CANTIDAD (conversión del volumen de bebida en gramos)**

**Cahalan, 1981.....**

- caña cerveza ...	(200 cc)	=	5.12 gr. alcohol
- tubo cerveza ...	(300 cc)	=	7.7 gr. "
- quinto cerveza .	(200 cc)	=	5.12 gr. "
- tercio cerveza ..	(330 cc)	=	8.5 gr. "
- vaso de vino....	(200 cc)	=	14.4 gr. "
- vasito de vino...	(100 cc)	=	7.2 gr. "
- copa de licor....	(45 cc)	=	12.6 gr. "

**DURACION (meses) .....**

## EXCLUSION DE OTRAS CAUSAS

- \* Infecciones víricas
  - Hepatitis A, B, C, E (endemic en areas de Mexico)
  - SIDA
  - Mononucleosis infecciosa
  - Otros
- \* Infecciones bacterianas
  - Sepsis
- \* Parasitosis
- \* Leishmaniasis, Paludismo, Fiebre amarilla, Dengue hemorrágico, Esquistosomiasis, Fiebre Q
- \* Enfermedades hepáticas
  - Antecedentes hepatitis tóxica
  - Enfermedades sistémicas que alteran función hepática:
    - .Enf. inflamatoria intestinal
    - .Artritis reumatoide
    - .Otras enfermedades autoinmunes: SLE y poliarteritis nodosa .Linfoma
    - .Insuficiencia cardiaca
    - .Disfunción tiroidea
    - .Traumatismo severo con múltiples transfusiones
    - .Hipotensión aguda.
  - Otras enfermedades hepáticas, infiltrado difuso por neoplasia, granulomatoso.
- \* Antecedentes de intervenciones quirúrgicas
  - Anestesia
- \* Antecedentes de exploraciones radiológicas: pielografía, angiografía, otras.
- \* Enfermedades neoplásicas (Hodgkin)
- \* Embarazo
- \* Tatuajes
- Transfusiones
- Productos herboristería y/o medicina alternativa
- \* Tóxicos
  - Tóxicos laborales (paraquat, colas, etc.).
  - Hábitos alcohólicos
  - Drogadicción

**Tabla: Clasificación anatomopatológica de las descripciones de las biopsias hepáticas en pacientes con una sospecha de hepatotoxicidad por medicamentos.**

CODIGO	DESCRIPCION
1	NECROSIS HEPATOCELULAR
11	NECROSIS FOCAL
12	NECROSIS EN PUENTE
13	NECROSIS ZONAL
14	NECROSIS MASIVA
2	ESTEATOSIS HEPÁTICA
21	CAMBIOS ESTEATÓSICOS AGUDOS
22	ESTEATOHEPATITIS
3	REACCIÓN GRANULOMATOSA
4	COLESTASIS AGUDA
41	COLESTASIS SIN HEPATITIS
42	COLESTASIS CON HEPATITIS
43	COLESTASIS CON LESIÓN DE DUCTUS
5	COLESTASIS CRÓNICA
51	COLESTASIS PROLONGADA
52	DUCTOPENIA ("VANISHING BILE DUCT SYNDROME")
53	COLANGITIS ESCLEROSANTE
6	HEPATITIS CRÓNICA
61	HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA
62	FIBROSIS Y CIRROSIS HEPATICA
7	ALTERACIONES VASCULARES
71	DILATACIÓN SINUSOIDAL Y PELIOSIS
72	HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRROTICA
73	OBSTRUCCIÓN AL FLUJO VENOSO HEPÁTICO (Budd-
74	OTROS
8	TUMORES HEPÁTICOS
81	ADENOMA HEPATOCELULAR
82	CARCINOMA HEPATOCELULAR
83	OTROS CARCINOMAS
84	ANGIOSARCOMA
9	CAMBIOS INESPECÍFICOS

## ANEXO II. TABLA RESUMEN CASOS DI-HAI

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
<b>Edad</b>	60	76	46	71	51	15	66	67
<b>Sexo</b>	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Varón	Mujer
<b>Fármaco</b>	Ebrotidina	Ciproterona	Irbesartan	TMT-SFX	Fluvastatina	Minociclina	Fluvastatina	Fluvastatina
<b>Duración tto antes HAI</b>	6 meses	11 meses	8 meses	10 días	2 meses	1 mes	4 meses	24 meses
<b>Pico ALT</b>	1480	727	1889	482	545	1232	791	1068
<b>Pico FA</b>	258	286	206	135	292	180	161	228
<b>Pico BT</b>	13.5	1.7	3.67	8.8	0.6	4.3	1.1	12.12
<b>ANA</b>	1/160	1/640	1/320	1/160	1/80	1/1280	1/640	Negativo
<b>AML</b>	Negativo	1/640	Negativo	1/160	1/80	Negativo	Negativo	1/320
<b>HLA-DR</b>	ND	ND	ND	ND	DR3, DR8, DQ2, DQ4, DR52	DR3	DR3	ND
<b>Suzuki</b>	ND	Fibrosis (grado 4)	Fibrosis (grado 1-2)	ND	ND	Inflamación portal severa	Fibrosis (grado 3)	Céls plasmáticas portales prominentes
<b>Fibrosis (Metavir)</b>	ND	F4	F1	ND	F0	F2-3	F2-3	F1
<b>Tipo tto</b>	CTC	No	No	CTC+AUDC	AUDC	CTC+AZA	CTC+AZA	CTC+AZA
<b>Respuesta tto</b>	Completa	Espontánea	Espontánea	Completa	ND	Completa	Completa	Completa
<b>Seguimiento (días)</b>	134	103	1780	1097	3605	4745	2190	5475
<b>Otras AI</b>	AR	No	No	No	No	PTI	Dermatitis, hipertiroidismo	No
<b>AIH score (pre/post)</b>	15/17	13/-	13/-	13/15	16/-	21/23	18/20	17/19
<b>CIOMS score</b>	8	6	8	8	5	7	7	6

## ANEXO II. TABLA RESUMEN CASOS DI-HAI

	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 13	Caso 14	Caso 15
Edad	65	44	57	84	86	55	65
Sexo	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Varón
Fármaco	Meloxicam	Infliximab	Amoxi-Clav	Omeprazol	Nitrofurantoína	Efalizumab	Atorvastatina
Duración tto antes HAI	2 meses	6 meses	12 días	4 días	2 años (ciclos)	3 meses	2 años
Pico ALT	1441	1111	1366	638	588	235	725
Pico FA	129	357	211	209	272	428	114
Pico BT	8.2	2.6	16.8	21.8	1.67	0,9	0.9
ANA	Negativo	1/320	1/80	1/10240	Positivo	1/1280	1/160
AML	1/80	Negativo	Negativo	1/80	Negativo	1/40	Negativo
HLA-DR	DR9, DR11	DRB1-14,15	DR7, DR52, DQ2	DR4, DR52	ND	DR4	DR3
Suzuki	Fibrosis (grado 1-2)	Fibrosis (grado 3)	ND	ND	Fibrosis (grado 4)	Fibrosis (grado 1-2)	ND
Fibrosis (Metavir)	F2	F2-3	ND	ND	F4	F1-2	ND
Tipo tto	CTC+AZA	CTC+AZA	CTC+AZA	CTC+AZA	No	CTC+AZA	No
Respuesta tto	Completa	Completa	Completa	Completa	Espontáneo	Completa	Espontánea
Seguimiento (días)	2555	3285	300	2555	104	2920	206
Otras AI	No	Uveítis	No	No	No	Psoriasis	No
AIH score (pre/post)	16/18	17/19	11/14	16/18	15/-	20/22	12/-
CIOMS score	5	5	6	10	7	3	3



## ANEXO II. TABLA RESUMEN CASOS DI-HAI

	Caso 16	Caso 17	Caso 18	Caso 19	Caso 20	Caso 21	Caso 22	Caso 23
<b>Edad</b>	60	42	58	43	55	54	35	37
<b>Sexo</b>	Mujer	Varón	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón	Mujer
<b>Fármaco</b>	Ibuprofeno	Orlistat	Ezetimibe	Herbalife	Nitrofurantoína	Ciproterona	Simvastatina	Isoniacida
<b>Duración tto antes HAI</b>	27 días	67 días	50 días	103 días	7 años	4 meses	15 años	3 meses
<b>Pico ALT</b>	688	2117	1560	1820	1149	570	854	1325
<b>Pico FA</b>	215	116	197	459	383	277	117	239
<b>Pico BT</b>	1.69	26.43	1	4.3	7	8.9	7.01	12.82
<b>ANA</b>	Positivo	1/320	1/160	1/1280	1/320	1/160	1/1280	Negativo
<b>AML</b>	Positivo	Negativo	1/40	Negativo	1/640	1/80	1/640	Negativo
<b>HLA-DR</b>	DR4	ND	DR5(11), DR7	ND	ND	ND	ND	DR4, DR7, DR53
<b>Suzuki</b>	ND	ND	Fibrosis (grado 1-2)	ND	Colestasis hepatocelular	Inflamación portal severa	Fibrosis (grado 3)	Formación de rosetas
<b>Fibrosis (Metavir)</b>	ND	ND	F1	ND	F0	ND	F3	F4
<b>Tipo tto</b>	CTC+AZA	THO	CTC+AZA	CTC	CTC+AZA	CTC	CTC+AZA	CTC+THO
<b>Respuesta tto</b>	Completa	THO	Completa	Completa	Completa	Completa	Incompleta	THO
<b>Seguimiento (días)</b>	2190	1007	397	693	481	90	77	90
<b>Otras AI</b>	No	No	No	No	No	No	No	Sí (uveítis)
<b>AIH score (pre/post)</b>	15/17	12/-	17/19	14/16	13/15	14/16	14/-	20/?
<b>CIOMS score</b>	7	6	8	6	4	6	6	8

**ANEXO II. TABLA RESUMEN CASOS DI-HAI**

	Caso 24	Caso 25
Edad	47	58
Sexo	Varón	Mujer
Fármaco	Dexketoprofeno	Fluvastatina
Duración tto antes HAI	10 días	2 años
Pico ALT	2938	1154
Pico FA	181	537
Pico BT	28.97	1.19
ANA	1/640	1/80
AML	Negativo	Negativo
HLA-DR	ND	DR7
Suzuki	Formación de rosetas	Fibrosis (grado 1-2)
Fibrosis (Metavir)	F1-2	F1
Tipo tto	CTC+AZA	No
Respuesta tto	Completa	Espontánea
Seguimiento (días)	155	1500
Otras AI	No	No
AIH score (pre/post)	15/17	12/-
CIOMS score	8	7



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA